

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
MESTRADO PROFISSIONAL EM MEDICINA ASSOCIADO A RESIDÊNCIA
MÉDICA

KARINA ZAMPROGNO DE SOUZA

AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO FRONTAL PELO TESTE *FRONTAL ASSESMENT*
***BATTERY* (FAB) EM PACIENTES PORTADORES DE CIRROSE HEPÁTICA**

VITÓRIA
2015

KARINA ZAMPROGNO DE SOUZA

**AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO FRONTAL PELO TESTE *FRONTAL ASSESMENT*
BATTERY (FAB) EM PACIENTES PORTADORES DE CIRROSE HEPÁTICA**

Dissertação apresentada à Coordenação do Mestrado Profissional em Medicina associado à Residência Médica do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Medicina.

Orientador: Dra Maria da Penha Zago Gomes.

VITÓRIA

2015

Dados Internacionais de Catalogação-na-publicação (CIP)
(Biblioteca Central da Universidade Federal do Espírito Santo, ES, Brasil)

Souza, Karina Zamprogno de, 1986-

Triagem de encefalopatia hepática mínima em pacientes portadores de cirrose hepática através da avaliação da função frontal pelo teste *Frontal Assesment Battery* (FAB) / Karina Zamprogno de Souza – 2014.

80 f. : il.

Orientador: Maria da Penha Zago Gomes.

Dissertação (Mestrado em Medicina) – Universidade Federal do Espírito Santo, Centro de Ciências da Saúde.

1. Cirrose Hepática. 2. Lobo Frontal. 3. Encefalopatia Hepática I. Gomes, Maria da Penha Zago. II. Universidade Federal do Espírito Santo. Centro de Ciências da Saúde. III. Título.

CDU: 61



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA

"Triagem de encefalopatia hepática mínima em pacientes portadores de cirrose hepática através da avaliação da função frontal pelo teste frontal assesment battery (FAB)"

Karina Zamprogno de Souza

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Medicina da Universidade Federal do Espírito Santo como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Medicina.

Aprovada por:

Prof.ª. Dr.ª. Maria da Penha Zago Gomes (UFES)

Orientadora

Prof.ª. Dr.ª Luciana Lofego Gonçalves (UFES)

Membro Interno

Prof. Dr. Roberto Carvalho Filho (UNIFESP EPM)

Membro Externo

Vitória-ES, 11 de dezembro de 2014.

Agradecimentos.

Agradeço a meu querido marido por todas as noites em que me apoiou pacientemente para a conclusão deste projeto.

Aos pacientes do HUCAM pela pronta participação dos testes, assim que solicitados, sem o qual este estudo não seria possível.

Aos meus pais, aos meus irmãos e aos meus amigos pelo incentivo e compreensão por todas as reuniões e comemorações perdidas pelas horas dedicadas a meus projetos de vida.

A Dra Maria da Penha, minha orientadora, que me incentivou a ingressar no programa de pós-graduação, me guiou habilmente no seu desenvolvimento e cuja determinação me ajudou a concluir este projeto.

RESUMO

Introdução: Dentro do espectro da Encefalopatia Hepática, a Encefalopatia Hepática Mínima (EHM) é a forma mais leve, caracterizada por mudanças sutis na função cognitiva, assim como pela ausência de distúrbios motores ou alterações no ciclo sono-vigília. Deve-se reconhecer a importância da EHM devido ao seu impacto negativo na qualidade de vida do paciente e ao maior risco do portador de EHM de desenvolver EH franca. Ainda não há método diagnóstico padrão ouro de EHM. Seria importante um teste de triagem para rastreio de EHM, de fácil execução para que o tratamento não seja adiado. **Objetivos:** Testar a Bateria de Avaliação Frontal (FAB), um método psicométrico objetivo e prático, que pode ser aplicado pelo clínico, durante a consulta ambulatorial, em um intervalo de tempo de cerca de 10 minutos, como o instrumento de detecção de EHM nos portadores de cirrose hepática. **Metodologia:** FAB foi aplicada em 87 pacientes portadores de cirrose hepática e 40 controles não-cirróticos atendidos nos ambulatórios de álcool, de fígado e na enfermaria de gastroenterologia do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes (HUCAM), no Espírito Santo. **Resultados:** A média do FAB entre os cirróticos apresentou menores valores do que entre não-cirróticos ($10,6 \pm 3,67$ vs $12,25 \pm 2,72$ $p=0,015$). Pode-se dizer que os cirróticos sem EH franca apresentaram menores valores de FAB do que os não-cirróticos ($11,14 \pm 3,25$ vs $12,25 \pm 2,72$ $p=0,067$). Quanto à pontuação do subteste GO-NO-GO também observamos médias menores entre os cirróticos sem EH franca do que entre os não-cirróticos ($1,72 \pm 0,93$ vs $2,2 \pm 0,85$ $p=0,011$). Comparando-se os cirróticos portadores de EH franca com cirróticos não portadores de EH franca, foram observados menores valores de FAB entre os encefalopatas ($8,25 \pm 4,55$ vs $11,14 \pm 3,25$ $p=0,027$). **Conclusão:** O FAB mostrou menores valores entre os pacientes cirróticos do que entre os não cirróticos, entre os portadores de EH franca do que entre os não portadores de EH e entre cirróticos não portadores de EH franca e do que entre os não cirróticos, o que indica que o FAB pode ser um instrumento promissor para detecção de EHM e de classificação quanto a gravidade de EH.

Palavras chave: cirrose hepática, lobo frontal, funções executivas, encefalopatia hepática.

ABSTRACT

Introduction: Within the spectrum of HE, the Minimal Hepatic Encephalopathy (MHE) is a milder form, characterized by subtle changes in cognitive function, as well as the absence of motor disturbances or changes in sleep-wake cycle. We must recognize the importance of this disease because of its negative impact on quality of life and the association of MHE with increased risk of developing overt HE. For while there are any diagnostic gold standard method of MHE. It would be important to have a test for screening of MHE so that treatment is not delayed. **Objectives:** To test the Frontal Assessment Battery (FAB), a psychometric and practical objective method that can be applied by the clinician during the out patient visit, at a time interval of 10 minutes, as an instrument for detection of MHE in patients with liver cirrhosis. **Methodology:** Frontal Assessment Battery(FAB) were applied in 87patients with liver cirrhosis and 40 non-cirrhotic controls including outpatient from the liver ambulatory, alcohol ambulatory and also inpatients from the gastroenterology wards of the HUCAM. **Results:** The FAB values observed in cirrhotic patients were lower than in non-cirrhotic patients (10.6 ± 3.67 vs 12.25 ± 2.72 , $p=0.015$). The cirrhotic patients without overt HE had lower values of FAB than non-cirrhotic patients (11.14 ± 3.25 vs 12.25 ± 2.72 , $p=0.067$). We also observed that the score of the subtest GO-NO-GO was lower among cirrhotic patients without overt HE than among non-cirrhotic patients (1.72 ± 0.93 vs 2.2 ± 0.85 , $p=0.011$). Comparing the cirrhotic patients with overt HE to the cirrhotic patients without overt HE, It was observed lower values of FAB among the cirrhotic patients with overt HE (8.25 ± 4.55 vs 11.14 ± 3.25 , $p=0.027$). **Conclusion:** The FAB had lower values between cirrhotic than non-cirrhotic patients, among cirrhotic patients with overt HE than among cirrhotic patients without overt HE and also among cirrhotic patients without HE than among non-cirrhotic patients. That fact suggests that the FAB must be a promising tool for the detection of MHE and for the classification of overt HE.

Key words: liver cirrhosis, frontal lobe, executive functions, hepatic encephalopathy.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BAEP Potencial Evocado relacionado a Eventos Auditivos

BDT	Teste dos Diagramas
CFF	Frequência Crítica do Piscar da Luz
CH	Cirrose Hepática
DST	Teste do Dígito e Símbolo
EEG	Eletroencefalograma
DA	Doença de Alzheimer
DFT	Demência Fronto-Temporal
EH	Encefalopatia Hepática
EHM	Encefalopatia Hepática Mínima
ERP-300	Potenciais Evocados relacionados a Eventos P300
ESPEN	European Society for Clinical Nutrition and Metabolism
FAB	Bateria de Avaliação Frontal
FCT-A	Teste de Conexão de Figuras-A
FCT-B	Teste de Conexão de Figuras-B
ICT	Teste do Controle Inibitório
LOLA	L-ornitina L-aspartato
LTT	Teste do Traçado de Linhas
MEEM	Mini Exame do Estado Mental
NCT-A	Teste de Conexão Numérica-A
NCT-B	Teste de Conexão Numérica-B
PET	Tomografia com Emissão de Prótons
PHES	Psychometric Hepatic Encephalopathy Score
RME	Ressonância Magnética com Espectroscopia
SDT	Teste dos Pontos em Série
SIRS	Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica
SSPE	Potenciais Evocados relacionados a Eventos Somatossensoriais
TIPS	Anastomose Portos sistêmica Intra-hepática Transjugular
TNF-alfa	Fator de Necrose Tumoral-alfa
TMT-A	<i>Trail making test part A,</i>
TMT-B	<i>TMT-B Trail making test part B</i>
VEP	<i>Visual Evoked Potentials</i>

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Imagens em fast-flair obtidas de um paciente portador de cirrose, a nível de núcleos da base. Fig A antes do transplante hepático e Fig B seis meses após transplante hepático. Observe que a hiperintensidade de sinal simétrica observada em núcleos da base na Fig A, desaparece na Fig.B.	22
Figura 2:Teste de Conexão Numérica-A (<i>NCT-A</i>)	28
Figura 3:Teste de Conexão Numérico-B (<i>NCT-B</i>)	28
Figura 4: Teste dos Pontos em Série (<i>SDT</i>).....	28
Figura 5:Teste do Traçado de Linhas (<i>LTT</i>)	29
Figura 6:Teste dos Diagramas (<i>BDT</i>).....	29
Figura 7:Teste do Dígito e Símbolo (<i>DST</i>).....	29

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Distribuição da idade dos casos (cirróticos) e controles (não-cirróticos) (Teste de Mann-Whitney).	51
Gráfico 2: Distribuição do tempo de abstinência em dias dos casos (cirróticos) e controles (não-cirróticos) (Teste de Mann-Whitney).	51
Gráfico 3: Mediana e intervalo interquartil da pontuação total do FAB no grupo controle (não-cirróticos) e no grupo caso (cirróticos) (Teste de Mann-Whitney).	52
Gráfico 4: Mediana e intervalo interquartil da pontuação do subteste do FAB GO-NO-GO no grupo controle (não-cirróticos) e no grupo caso (cirróticos) (Teste de Mann-Whitney).	53
Gráfico 5: Distribuição do FAB categorizado comparado à faixa etária (5A) e à escolaridade (5B) (Teste exato de Fisher).	54
Gráfico 6: Distribuição do subteste Fluência verbal categorizado comparado à faixa etária (6A) e à escolaridade (6B) do grupo avaliado (Teste exato de Fisher).	55
Gráfico 7: Distribuição do subteste Sequência motora categorizado comparado à faixa etária (07A) e à escolaridade (07B) do grupo avaliado (Teste exato de Fisher).	55
Gráfico 8: Distribuição do subteste Instruções conflitantes categorizado comparado à faixa etária (08A) e à escolaridade do grupo avaliado (08B) (Teste exato de Fisher).	56
Gráfico 9: Distribuição do subteste GO-NO-GO categorizado comparado à faixa etária (09 A) e à escolaridade (09 B) do grupo avaliado (Teste exata do Fisher).	56
Gráfico 10: Distribuição da porcentagem do FAB categorizado em FAB Alto e FAB Baixo comparando os cirróticos quanto à faixa etária e à escolaridade (Teste exato de Fisher).	57
Gráfico 11: Distribuição da porcentagem do FAB categorizado em FAB Alto e FAB Baixo comparando os cirróticos quanto a etiologia da cirrose hepática (Teste exato de Fisher).	57
Gráfico 12: Distribuição da porcentagem do FAB categorizado em FAB Alto e FAB Baixo comparando os cirróticos quanto as complicações de cirrose hepática e comorbidades (Teste exato de Fisher).	58
Gráfico 13: Distribuição do FAB categorizado comparado ao Child-Pugh dos pacientes cirróticos (Teste exato de Fisher).	58

Gráfico 14: Distribuição do subteste Automatismo categorizado comparado ao Child-Pugh dos cirróticos do grupo avaliado.	59
Gráfico 15: Distribuição do subteste GO-NO-GO categorizado comparado ao Child-Pugh dos cirróticos do grupo avaliado (Teste exato de Fisher)	59
Gráfico 16: Distribuição da porcentagem do FAB categorizado em FAB Alto e FAB Baixo, comparando a pontuação dos cirróticos portadores e não-portadores de EH franca (Teste exato de Fisher).....	60
Gráfico 17: Distribuição da porcentagem dos subtestes do FAB, categorizados em escores maior que um e menor ou igual a um, comparando a pontuação dos cirróticos portadores e não-portadores de EH franca (Teste exato de Fisher).	60
Gráfico 18: Mediana e intervalo interquartil da pontuação total do FAB no grupo de cirróticos com EH franca e no grupo de cirróticos sem EH franca (Teste t de student).....	61
Gráfico 19: Mediana e intervalo interquartil da pontuação total dos subtestes do FAB: Sequência motora, Instruções conflitantes e GO-NO-GO entre cirróticos portadores de EH franca e cirróticos não portadores de EH franca (Teste de Mann-Whitney).	62
Gráfico 20: Mediana e intervalo interquartil da pontuação total do FAB no grupo de cirróticos não portadores de EH franca e no grupo controle (não cirróticos) (Teste de Mann Whitney).....	63
Gráfico 21: Mediana e intervalo interquartil da pontuação do subteste do FAB GO-NO-GO no grupo de cirróticos não portadores deEH franca e no grupo controle (não cirróticos) (Teste de Mann-Whitney).....	64

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Nomenclatura de Encefalopatia Hepática (EH)	15
Quadro 2: Critérios de West Haven para graduação semiquantitativa do estado mental..	17
Quadro 3: Individualização dos portadores de cirrose hepática ou anastomoses portossistêmicas que devem ser submetidos a testes diagnósticos para EHM.....	26
Quadro 4: Métodos diagnósticos de EHM.....	28
Quadro 5: Mini Exame do Estado Mental	38
Quadro 6: Algoritmo para diagnóstico de EHM	39

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Caracterização dos cirróticos e não-cirróticos	49
Tabela 2: Comparação entre as causas de cirrose e as doenças de base dos não-portadores de cirrose hepática	50

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	15
2	OBJETIVOS.....	43
2.1	OBJETIVO GERAL	43
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	43
3	METODOLOGIA:	44
3.1	POPULAÇÃO ESTUDADA:.....	44
3.2	DIAGNÓSTICO DE CH:	44
3.3	DIAGNÓSTICO DE EH FRANCA:.....	45
3.4	COLETA DE DADOS:	45
3.5	ANÁLISE ESTATÍSTICA:	48
3.6	COMITÊ DE ÉTICA:	48
4	RESULTADOS	49
4.1	CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS PACIENTES:	49
4.2	COMPARAÇÃO QUANTO A PONTUAÇÃO DO FAB E DOS SUBTESTES DO FAB:	52
4.3	COMPARAÇÃO DA PONTUAÇÃO DO FAB E DOS SUBTESTES DO FAB ENTRE OS PACIENTES PORTADORES DE CIRROSE HEPÁTICA:.....	57
4.4	COMPARAÇÃO DA PONTUAÇÃO DO FAB E DOS SUBTESTES DO FAB ENTRE CIRRÓTICOS PORTADORES E NÃO PORTADORES DE ENCEFALOPATIA HEPÁTICA FRANCA:	60
5	DISCUSSÃO.....	65
5.1	LIMITAÇÕES DO ESTUDO:	65
5.2	DADOS DEMOGRÁFICOS E SOCIAIS:	66
5.3	COMPARAÇÃO DO FAB E DE SEUS SUBTESTES ENTRE CIRRÓTICOS E NÃO CIRRÓTICOS:	66
5.4	COMPARAÇÃO DO FAB E DE SEUS SUBTESTES ENTRE CIRRÓTICOS PORTADORES E NÃO PORTADORES DE EH FRANCA:.....	68
5.5	COMPARAÇÃO DO FAB E DE SEUS SUBTESTES ENTRE CIRRÓTICOS NÃO PORTADORES DE EH FRANCA E NÃO CIRRÓTICOS:	69

6	CONCLUSÕES.....	70
	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	79
	ANEXOS.....	91

1 INTRODUÇÃO

CONCEITO DE ENCEFALOPATIA HEPÁTICA

A Encefalopatia Hepática (EH) compreende um grupo heterogêneo de anormalidades neuropsiquiátricas que ocorrem em pacientes portadores de cirrose hepática ou de anastomose porto-sistêmica, na ausência de outras doenças cerebrais conhecidas. Em 1998 no 11º Congresso Mundial de Gastroenterologia de Viena, foi proposto um sistema de classificação, para padronizar a nomenclatura usada no diagnóstico de EH, conforme será apresentada abaixo.

CLASSIFICAÇÃO DE ENCEFALOPATIA HEPÁTICA

A classificação da EH é definida quanto à natureza da anormalidade hepática e também quanto à duração e características das manifestações neurológicas, conforme pode ser demonstrada no Quadro 1 a seguir (DHIMAN e CHAWLA, 2009; PRAKASH e MULLEN, 2010 e DHIMAN et al., 2010).

Quadro 1: Nomenclatura de Encefalopatia Hepática (EH)

Tipo	Descrição	Categoria (por duração e características)	Subcategoria (por duração e características)
A	Associada a insuficiência hepática aguda	—	—
B	Associada a <i>bypass</i> porto-sistêmicos sem doença hepatocelular intrínseca	—	—
C	Associada a cirrose hepática	<div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="font-size: 3em; margin-right: 10px;">{</div> <div> <p>Episódica</p> <p>Persistente</p> <p>Mínima</p> </div> </div>	<div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="font-size: 3em; margin-right: 10px;">{</div> <div> <p>Precipitada</p> <p>Espontânea</p> <p>Recorrente</p> <p>Leve</p> <p>Grave</p> <p>Tratamento-dependente</p> <p>—</p> </div> </div>

Fonte: Traduzido de Ferenci et al., 2002

A EH associada à falência hepática aguda é denominada EH tipo A, enquanto a EH associada à *bypass* portossistêmico, sem disfunção hepatocelular intrínseca, EH tipo B e a EH associada à cirrose hepática (CH) e hipertensão portal ou anastomose porto-sistêmica, EH tipo C (FERENCI et al., 2002).

Na EH tipo C, categoria Episódica corresponde a *Delirium* devido a uma condição médica sistêmica, segundo a classificação do DMS-IV. *Delirium* é definido como um distúrbio de consciência que é acompanhado por uma mudança da cognição que não pode ser atribuído a um fator pré-existente ou demência, que se desenvolve em um curto período de tempo e flutua quanto à gravidade. A EH episódica pode ser subcategorizada em precipitada, espontânea ou recorrente. Antes de se classificar a EH episódica como espontânea, deve-se excluir fatores precipitantes como hemorragia gastrointestinal, uremia, uso de medicações psicoativas, uso de diuréticos, ingestão de dieta de alto teor protéico, infecção, constipação, desidratação, hipocalemia ou hipercalemia e hiponatremia. Denomina-se EH episódica recorrente quando ocorre pelo menos dois episódios de EH episódica no período de um ano (FERENCI et al., 2002).

EH persistente compreende déficits cognitivos contínuos que apresentam impacto negativo na vida social e ocupacional do paciente, com os quais o indivíduo tem que conviver. Pode ser subdividida em leve (EH grau 1, dos critérios de West Haven) e grave (EH grau 2 a 4 de West Haven). Já a EH persistente tratamento-dependente, compreende um grupo de pacientes que desenvolvem sintomas de EH, imediatamente após suspensão do tratamento (FERENCI et al., 2002).

A Classificação tradicional da EH é feita em quatro graus pelos critérios de gradação do estado mental semiquantitativo de West Haven, como demonstrado no Quadro 2 (DHIMAN et al., 2010 e DHIMAN e CHAWLA, 2009)

Quadro 2: Critérios de West Haven para graduação semiquantitativa do estado mental.

Critérios de West Haven para Encefalopatia Hepática	
Grau	Manifestações clínicas
Mínima	Anormalidades cognitivas subclínicas
I	Flutuação do nível de consciência Euforia ou ansiedade Déficit de atenção Dificuldade de realizar operações de adição Asterixis pode estar presente
II	Apatia ou letargia Desorientação mínima no tempo ou no espaço Mudança súbita da personalidade Comportamento inapropriado, fala arrastada Dificuldade de realizar operações de subtração Presença de asterixis
III	Sonolência a semi-estupor, mas responsivo a estímulo verbal Confusão mental Desorientação grosseira Ausência de asterixis
IV	Coma (irresponsivo a estímulo verbal ou doloroso)

Fonte: Traduzido de Ferenci et al., 2002 e Córdoba 2011.

CONCEITO DE ENCEFALOPATIA HEPÁTICA FRANCA E SUBCLÍNICA

A encefalopatia hepática franca compreende a EH que apresenta manifestações clínicas facilmente detectáveis pelo exame físico e anamnese, compreende os graus II a IV da classificação de West-Haven. Enquanto a EH subclínica compreende espectros da EH que não são facilmente detectáveis ao exame físico e à anamnese, como o grau I da classificação de West-Haven e a EH Mínima, que apresenta anormalidades cognitivas detectáveis apenas por testes especializados (CÓRDOBA, 2011; BAJAJ, 2012).

CONCEITO DE ENCEFALOPATIA HEPÁTICA MÍNIMA

A encefalopatia hepática mínima (EHM) pode ser definida como uma categoria da EH em que ocorre anormalidades cognitivas mensuráveis por testes neurológicos em pacientes portadores de cirrose hepática e/ou anastomose portossistêmica, que

não pode ser identificada por história clínica detalhada, exame neurológico ou entrevista com familiares próximos (DHIMAN et al., 2010). Há alterações da atenção, da velocidade de processamento de informação, da habilidade motora e da coordenação, que são detectáveis por anormalidades em testes neuropsicométricos ou neurofisiológicos, que podem ser realizados ambulatorialmente ou a beira-leito (PRAKASH e MULLEN, 2010 e DHIMAN et al., 2010)

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

EH apresenta um amplo espectro de manifestações neuropsiquiátricas de gravidade variável. Os pacientes afetados podem manifestar alterações psicomotoras, intelectuais, cognitivas, emocionais, comportamentais e alterações de função motora fina (PRAKASH e MULLEN, 2010).

Dentro do espectro da EH, a EHM é a forma mais leve, caracterizada por mudanças sutis na função cognitiva, nos parâmetros neurofisiológicos, na homeostase de líquidos, neurotransmissão e fluxo cerebral, porém com a ausência de distúrbios motores ou alterações no ciclo sono-vigília (TORRES, ABRANTES e BRANDÃO-MELLO, 2013).

A EHM difere da EH persistente que apresenta como manifestações clínicas iniciais alterações de comportamento, do sono, irritabilidade e depressão. Dentre as alterações psicomotoras podemos observar asterix, bradicinesia, tremores e rigidez. Além disso, o paciente pode evoluir ao longo de horas a dias para um estado de confusão mental, desorientação temporo-espacial, rebaixamento do nível de consciência até o grau de coma hepático (KHUNGAR e POORDAD, 2012).

Alterações na Qualidade de Vida

Interferência no Cotidiano

Estudos demonstram que a EHM causa anormalidades na atenção, na interação social, no comportamento, na qualidade do sono e prejudicam a execução das atividades do cotidiano pelo indivíduo. Apesar de atividades básicas estarem preservadas, como fazer compras, vestir-se, higiene pessoal, a interferência em atividades mais complexas como a capacidade de dirigir, planejar uma viagem,

impede uma qualidade de vida plena (DHIMAN et al., 2010), assim como pode levar a risco de acidentes para o paciente e para a sociedade.

Interferência na Capacidade de Dirigir

Wein et. al (2004) aplicaram um teste de direção em pacientes cirróticos portadores de EHM e em cirróticos não portadores de EHM. Este teste consistia num percurso de 90 minutos, em que o instrutor avaliava habilidades como atenção e velocidade de reação a situações inesperadas do trânsito. Neste estudo, a fim de evitar acidentes, o instrutor teve que intervir na direção de portadores de EHM dez vezes mais (08 intervenções em 14 testes de direção) do que nos pacientes cirróticos não portadores de EHM (02 intervenções em 34 testes de direção). Essa diferença é estatisticamente significativa ($p < 0,008$). Portanto, foi observado que a alteração da função cognitiva aumenta o risco de infrações e de acidentes automobilísticos em pacientes portadores de EHM.

Bajaj et. al (2009) recrutaram pacientes cirróticos com idade entre 18 e 65 anos do *Medical College of Wisconsin and Virginia Commonwealth University Medical Center* e compararam o número de acidentes e infrações de trânsito ocorridos no ano anterior e no ano seguinte ao início do estudo, entre os cirróticos portadores de EHM e não portadores de EHM. Neste estudo foi analisado o banco de registros de acidentes automobilísticos do departamento de trânsito dos Estados Unidos e foi observado que, nos cirróticos diagnosticados com EHM pelo *ICT* (Teste de Controle Inibitório), o risco relativo de acidentes automobilísticos dentre esses pacientes em relação aos controles não portadores de EHM foi de OR (odds ratio): 5,77 (IC 95%-2,01-16,6). Na análise por regressão logística, deste estudo, o diagnóstico de EHM pelo *ICT* foi a única variável associada a acidentes automobilísticos (OR: 5.72; 95% CI, 1.22-26.76; $p < 0.0009$). A análise estatística deste estudo também mostrou que os pacientes portadores de EHM diagnosticados por *ICT* apresentam maior chance de acidentes automobilísticos futuros do que os controles não portadores de EHM ($p < 0,031$). A análise multivariada que avaliou como desfecho futuros infrações de trânsito, mostrou que EHM diagnosticada por *ICT* é um fator de risco de significância estatística (OR: 4.51; 95% CI, 1.12-19.39). Portanto, este estudo observou que os pacientes portadores de EHM envolvem-se com mais frequência em infrações e acidentes de trânsito.

Impacto Econômico da EHM

Ainda são necessários estudos adicionais a respeito das implicações sócio-econômicas negativas da EHM. Porém, até o momento, sabe-se que o impacto de EHM na vida diária é muito grande: 50% dos pacientes portadores de EHM não têm empregos regulares, comparando-se a 15% dos não portadores de EHM (DHIMAN et al., 2010). Trabalhadores braçais portadores de cirrose hepática e EHM apresentam maior dificuldade de auto-subsistir do que os trabalhadores não braçais. Cerca de 60% dos trabalhadores braçais são incapacitados para o mercado de trabalho, enquanto 20% dos trabalhadores não braçais são considerados incapacitados de exercer atividades laborativas (DHIMAN et al., 2010). Essa redução da capacidade para o trabalho e a perda da remuneração, certamente, resulta em altos custos socioeconômicos (DHIMAN et al., 2010).

EPIDEMIOLOGIA DA ENCEFALOPATIA HEPÁTICA MÍNIMA

Prevalência

A prevalência de encefalopatia hepática franca ocorre em cerca de 30-45% dos pacientes portadores de cirrose hepática e em 10-50% dos pacientes portadores de anastomoses portossistêmicas intra-hepáticas (DHIMAN et al., 2010).

Podemos observar uma variabilidade na prevalência de EHM no cirrótico, de acordo com os critérios diagnósticos utilizados e da população que está sendo estudada. No paciente cirrótico com a classificação de Child-Pugh A, a prevalência de EHM é menor do que 15%, enquanto no cirrótico Child-Pugh B ou C, encontramos o diagnóstico desta complicação em cerca de 50% dos pacientes. Além da classificação de Child-Pugh, outros fatores de risco para EHM são: idade avançada, etiologia alcoólica da hepatopatia, o tratamento com TIPS, anastomoses porto-sistêmicas cirúrgicas, episódios prévios de encefalopatia persistente e a presença de varizes esofágicas. Observem que os mesmos fatores de risco para encefalopatia hepática franca são também aqueles que encontramos na EHM. Estes fatores podem ser utilizados para identificar os subgrupos de cirróticos com maior probabilidade de EHM (ORTIZ, JACAS e CÓRDOBA, 2005).

Apesar de ter sido diagnosticado casos de EHM em pacientes portadores de hipertensão portal não cirrótica e em pacientes submetidos ao TIPS, ainda é desconhecida a prevalência de EHM nessas situações (DHIMAN et al., 2010).

PATOGÊNESE DA ENCEFALOPATIA HEPÁTICA

A causa da EH é multifatorial. Os fatores mais relacionados na patogenia da síndrome são as derivações intra e extra-hepáticas do sangue venoso portal para a circulação sistêmica, fazendo com que a circulação seja em parte desviada do fígado e as substâncias absorvidas no intestino não sejam nele depuradas. Das substâncias incriminadas no processo, a amônia é a mais importante, sendo esta produzida principalmente no intestino através do catabolismo das proteínas e da uréia pelas bactérias colônicas e da degradação do aminoácido glutamina pelos enterócitos (KATAYAMA, 2004).

No músculo esquelético a amônia é captada, metabolizada e liberada como amônia carreadora de glutamina; no baço a glutamina é deaminada resultando em produção de amônia na circulação portal (CÓRDOBA et al., 2004). A amônia encontra-se elevada na corrente sanguínea durante o quadro de EH e é responsável por várias alterações entre elas: o aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica, aumentando assim o metabolismo cerebral da amônia, ocasionando diminuição da perfusão cerebral em diferentes regiões do cérebro; aumento de alguns aminoácidos e edema nas células gliais. Todas essas anormalidades estruturais e funcionais do cérebro causadas pela amônia explicam em parte, os sinais e sintomas da EH (WILLIAMS, 2007).

Patogênese da Encefalopatia Hepática Mínima

Amônia

A principal hipótese é de que a EH seria uma gliopatia causada por ação da amônia e de mediadores inflamatórios sobre os astrócitos, causando edema cerebral. O astrócito é a única célula do cérebro que contém a enzima glutamina sintetase que metaboliza a amônia. Esta célula da glia provém suporte estrutural e nutricional para os neurônios, mantém a integridade da barreira hematoencefálica e regula o fluxo cerebral (DHIMAN et al., 2010). No cérebro, a amônia, que é primariamente

produzida no intestino, é metabolizada a glutamina. A síntese de glutamato no interior do astrócito causa um aumento da osmolaridade intracelular, com conseqüente edema cerebral. Ademais, a amônia modula a neurotransmissão por glutamato e induz a produção de neuroesteróides nos neurônios, que tem efeito modulatório positivo em receptores gabaérgicos (DHIMAN e CHALWA, 2009 e PRAKASH e MULLEN, 2010). Apesar do mecanismo molecular preciso da EH ainda ser desconhecido, algumas alterações na expressão de certos genes, tanto dos astrócitos quanto dos neurônios, que codificam várias proteínas são demonstradas. Essas mudanças apresentam papel crítico no funcionamento do sistema nervoso central, incluindo a manutenção do volume celular e da neurotransmissão (DHIMAN et al., 2010).

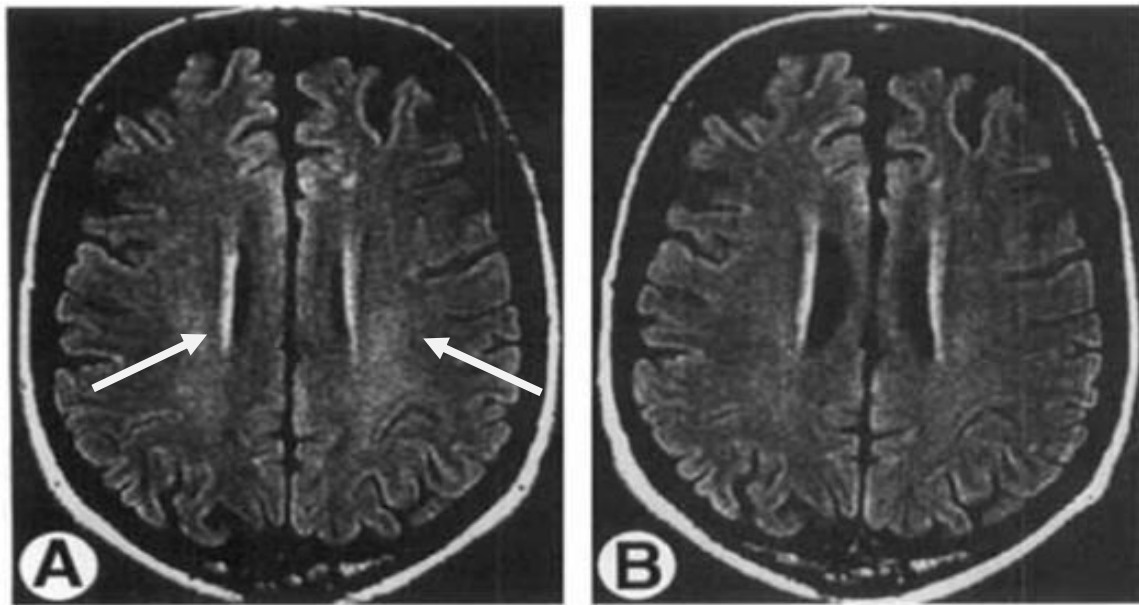
Alguns estudos sugerem que a patogênese da EHM seria semelhante à da EH. A administração de uma solução de aminoácidos, idêntico à cadeia de aminoácido da hemoglobina, aos pacientes com cirrose hepática, resulta no aumento de glutamato cerebral e edema cerebral. Esta mudança fisiopatológica é associada à deterioração na performance neurofisiológica. As alterações induzidas pela amônia no fluxo cerebral e no metabolismo da glicose são associadas com a redução significativa da utilização da glicose por várias regiões corticais envolvidas nas funções cognitivas (DHIMAN et al., 2010 e PRAKASH e MULLEN, 2010).

Loockwood, Eddy e Wong (1991) mostraram que tanto a taxa de metabolismo cerebral quanto a área de superfície da barreira hematoencefálica permeável à amônia eram muito maiores em pacientes portadores de EHM do que nos controles. Este aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica permite a difusão da amônia para o cérebro, livremente. Dessa forma, a encefalopatia hepática induzida por amônia ocorre em pacientes com níveis arteriais normais de amônia.

Córdoba et. al (2003) demonstraram um aumento do edema cerebral na EHM, indicada pela hiperintensidade em T2 no córtex cerebral. Essa alteração da ressonância magnética foi correlacionada a alterações neurofisiológicas que se mostraram reversíveis após transplante hepático. A Figura 1 mostra estas alterações, publicadas nos trabalhos de Córdoba.

Figura 1: Imagens em fast-flair obtidas de um paciente portador de cirrose, ao nível dos núcleos da base. Fig A antes do transplante hepático e Fig B seis meses após transplante hepático. Observe que a hiperintensidade de sinal simétrica observada nos núcleos da base na Fig A, desaparece na

Fig.B.



Fonte: Córdoba et al., 2003.

Inflamação

Foi observado que em alguns casos a gravidade da EHM pode não estar correlacionada apenas a gravidade da doença hepática ou aos níveis séricos de amônia, sugerindo a influência de outros fatores patogênicos, como os marcadores inflamatórios. A inflamação apresenta um papel sinérgico à amônia tanto para o desenvolvimento quanto para a progressão da EHM (DHIMAN et al., 2010).

A Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS) resulta da liberação e circulação de mediadores e citocinas pró-inflamatórias. Isto pode ser causado por uma injúria direta ao hepatócito (hepatites medicamentosas ou virais), por liberação periférica de espécies reativas de oxigênio, destruição tecidual (pancreatite ou queimadura) e até mesmo como sequela de infecção de foco localizado ou sistêmico (SHAWCROSS et al., 2010). Durante o processo de SIRS, podem ocorrer alterações neuropsiquiátricas devido a alterações do fluxo cerebral, dos metabólitos cerebrais e pela liberação de mediadores inflamatórios (PAPADOPOULOS et al., 2000). Os mediadores inflamatórios, por sua vez, podem levar a alterações de células endoteliais que aumenta a permeabilidade da barreira hematoencefálica às próprias citocinas inflamatórias e à amônia. Além disso, em resposta a ativação da micróglia e dos astrócitos por esses mediadores, há aumento da produção de Interleucina-1 e Fator de necrose tumoral- alfa (TNF-alfa), que também alteram a permeabilidade da

barreira hematoencefálica e levam à transdução de sinais que culminam na síntese intracerebral de óxido nítrico e prostanoídes (SHAWCROSS et al., 2010).

A amônia leva à disfunção de neutrófilos induzindo a liberação de espécies reativas de oxigênio, o que também contribui para estresse oxidativo e inflamação sistêmica. Este fato pode exacerbar os efeitos cerebrais da amônia e potencialmente reduzir a capacidade dos neutrófilos de combater infecções, induzindo um círculo vicioso (SHAWCROSS et al., 2010).

Evidências atuais sugerem que infecções bacterianas agudas podem precipitar EH e mediar piora clínica através de efeitos adversos na resposta inflamatória sistêmica (WILLIAMS, 2007). Foi demonstrado que a hiperamonemia, que ocorre em cirróticos infectados, causa grande deterioração dos testes psicométricos em relação aos cirróticos não-infectados e que a presença e a gravidade da EHM está associada a aumento da contagem de neutrófilos, da Proteína C Reativa e da interleucina-6 (DHIMAN e CHAWLA, 2009; DHIMAN et al., 2010 e PRAKASH e MULLEN, 2010).

Estas evidências embasam a hipótese de que os neutrófilos, juntamente com a amônia podem ser responsáveis pela patogênese de EH, fazendo com que a terapia anti-inflamatória seja considerada um alvo futuro para o tratamento de EH, aliada a estratégias redutoras de amônia (SHAWCROSS et al., 2010).

Flora Intestinal

Outra ligação entre inflamação, amônia e EHM é a flora intestinal e as endotoxinas. De fato, parte do mecanismo de ação terapêutico da lactulose é alterar a flora intestinal, com consequente redução da produção e absorção de amônia (DHIMAN et al., 2010). Além de produzir amônia a flora intestinal produz endotoxinas como fenóis e mercaptanos, que podem potencializar o efeito deletério da amônia no Sistema Nervoso Central. As bactérias também são fontes primárias de compostos semelhantes a benzodiazepínicos que podem causar sintomas neuropsiquiátricos em portadores de doença hepática. Considerados juntos, estes dados sugerem contribuição fisiopatológica das bactérias para a EH e destaca o potencial efeito benéfico de antibióticos e outros agentes bactericidas no manejo de EH (WILLIAMS, 2007).

Atualmente tem sido utilizados cada vez mais na prática clínica os prébióticos, os probióticos e simbióticos. Os probióticos são microorganismos vivos que causam

alterações na microbiota, que resultam em efeitos benéficos para a saúde do hospedeiro. Para ser considerado probiótico, cada cepa de bactéria deve estar em concentração entre 10^8 a 10^{10} por dia. Os prebióticos são ingredientes alimentares não digeríveis que afetam benéficamente o hospedeiro ao estimular o crescimento ou atividade de bactérias no cólon. Já os medicamentos simbióticos são produtos que contêm ambos os componentes pré e probióticos. Esses medicamentos têm sido estudados na terapêutica e prevenção de várias enfermidades; dentre as do trato gastrointestinal, têm sido avaliados na prevenção de diarreia por *Clostridium difficile*, na redução das taxas de *Helicobacter pylori*, no manejo da síndrome do intestino irritável e da EHM (RAIZEL et al., 2011 e JENNIFER e BAJAJ, 2011).

Liu et. al (2004) observaram que cirróticos portadores de EHM (n=58) apresentam alterações substanciais da microbiota intestinal, como supercrescimento de bactérias potencialmente patogênicas: *Escherichia coli* e *Staphylococcus sp.* Cerca de 20 cirróticos portadores de EHM foram tratados com simbióticos, o que aumentou significativamente o conteúdo fecal de espécies de *Lactobacillus* não produtores de urease, em detrimento das outras espécies de bactérias potencialmente patogênicas. Essa modulação da flora intestinal foi associada à redução dos níveis de amônia séricos e reversão de EHM, além disso, o tratamento com simbióticos também foi associado a significativa redução de endotoxemia e à melhora da classificação de Child-Pugh em cerca de 50% dos pacientes.

Manganês

O manganês é um íon que funciona como uma neurotoxina, que se acumula no cérebro dos pacientes cirróticos e de portadores de anastomoses portossistêmicas, principalmente na região dos gânglios da base (DAS et al., 2008). Os níveis de manganês se correlacionam com hiperintensidade de sinal observados nos exames de ressonância magnética do cérebro de cirróticos que apresentam sinais e sintomas extrapiramidais, sugerindo que a alteração de homeostase tanto do manganês quanto de outros minerais possa ser responsável por déficits cognitivos associados à cirrose hepática (DHIMAN e CHAWLA, 2009).

DIAGNÓSTICO

Por definição, a EHM não é percebida pelo clínico; por isso, o diagnóstico é feito através de testes realizados em indivíduos aparentemente normais, mas que tenham fatores de risco para desenvolvimento desta complicação. Em geral, a EHM ocorre em pacientes com disfunção hepática (principalmente cirróticos) e em portadores de anastomoses portossistêmicas (SHARMA et al., 2009).

Alguns autores defendem que todos os cirróticos sejam submetidos a testes para detecção de EHM, baseado na hipótese de que a terapia destes pacientes melhora a qualidade de vida e adia a evolução para EH persistente. Outros não recomendam o teste em todos os cirróticos, mas sim, dos que apresentam risco de acidentes, como os motoristas de automóveis ou manipuladores de máquinas pesadas, daqueles que se queixam de sintomas cognitivos como performance psicomotora prejudicada, redução da atenção e lapsos de memória, até mesmo dos que apresentam queda do rendimento no trabalho observado pelos colegas e familiares. (ORTIZ, JACAS, CÓRDOBA, 2005).

Ou seja, a decisão atual de se examinar os pacientes com testes psicométricos complexos deve ser individualizada, devido ao grande tempo empreendido na realização de baterias de testes e necessidade de profissional especializado. Deve-se considerar quanto o diagnóstico poderia modificar a qualidade de vida do paciente (ORTIZ, JACAS, CÓRDOBA, 2005). Os critérios de individualização dos pacientes portadores de cirrose hepática ou de anastomoses portossistêmicas que devem ser submetidos a testes diagnósticos para EHM, segundo Ortiz, Jacas Córdoba (2005) estão discriminados no Quadro 3

Quadro 3: Individualização dos portadores de cirrose hepática ou de anastomoses portossistêmicas que devem ser submetidos a testes diagnósticos para EHM.

Pacientes em risco de acidentes: motoristas ou profissões de risco
Pacientes que se queixam de sintomas cognitivos:
Performance psicomotora: "Tenho dificuldade em executar trabalhos manuais..."
Redução da atenção: "Estou confuso..."
Perda de memória: "Eu esqueço muito das coisas..."
Pacientes que apresentam prejuízo da performance no trabalho observado por parentes e colegas de serviço.

Fonte: Traduzido de Ortiz, Jacas e Córdoba, 2005.

Apesar de haver alguns requisitos práticos para diagnóstico de EHM, ainda não há consenso sobre como deve ser diagnosticado (POH et al., 2012; FERENCI et al., 2002). Tradicionalmente, o diagnóstico de EHM tem sido realizado por métodos de

detecção de disfunção neurológica, demonstrada por testes neurofisiológicos e/ou neuropsicológicos (CÓRDOBA, 2011). O achado de alterações estruturais ou funcionais do sistema nervoso central, visualizados em exames de ressonância magnética com espectroscopia, alterações do fluxo cerebral e do metabolismo de amônia, em tomografia com emissão de prótons (PET), apesar de serem úteis no estudo da patogênese de EHM, não são considerados de valor diagnóstico (DHIMAN e CHAWLA, 2009 e FERENCI et al., 2002).

Foram propostos como métodos diagnósticos de EHM: a avaliação neuropsicológica formal, testes neuropsicológicos rápidos, testes computadorizados e testes neurofisiológicos (POH e CHANG, 2012).

Ferenci et. al (2002) recomenda que o diagnóstico de EHM requer estado mental normal ao exame físico e disfunção em pelo menos dois dos seguintes testes: Teste de Conexão Numérica A (*NCT-A Number Connection Test A*), Teste de Conexão Numérica B (*NCT-B Number Connection Test B*), Teste dos Pontos em Série (*SDT Serial Dotting Test*) e Teste Dígito e Símbolo (*DST Digit Symbol Test*). Também recomenda o uso do Escore Psicométrico de Encefalopatia Hepática – PHES (*Psycometric Hepatic Encephalopathy Score-PHES*) que se constitui de uma bateria de cinco testes psicométricos *NCT-A*, *NCT-B*, *LTT*, *SDT*, *DST* e Teste do Traçado de Linhas (*LTT Line Tracing Test*) e, quando possível, associar testes neurofisiológicos (FERENCI P et al., 2002 e DANTAS-CORREA EB). Alguns dos testes psicométricos estão demonstrados nas Figura 2, Figura 3, Figura 4, Figura 5, Figura 6 e Figura 7, adaptados de Tanasescu (2012).



Figura 2: Teste de Conexão Numérica-A (NCT-A)

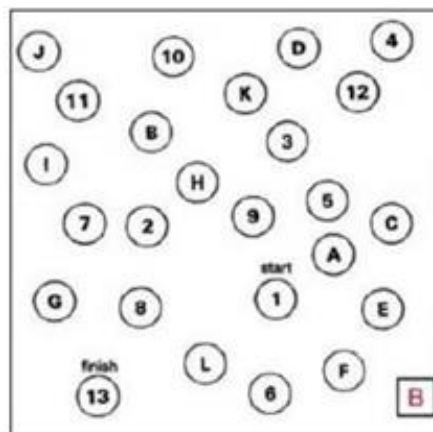


Figura 3: Teste de Conexão Numérico-B (NCT-B)

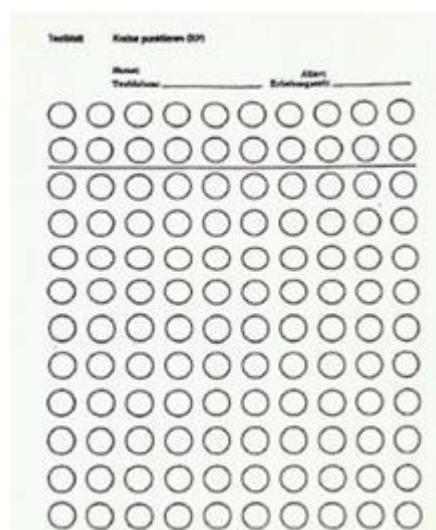


Figura 4: Teste dos Pontos em Série (SDT)

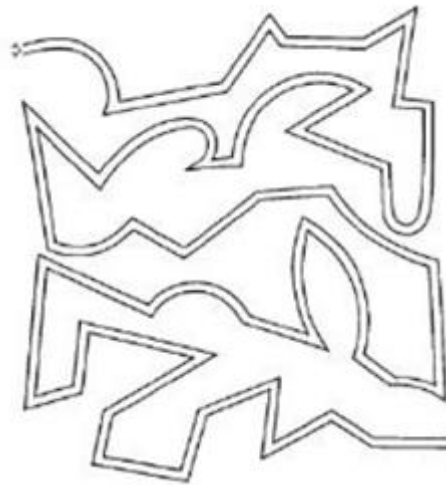


Figura 5: Teste do Traçado de Linhas (*LTT*)

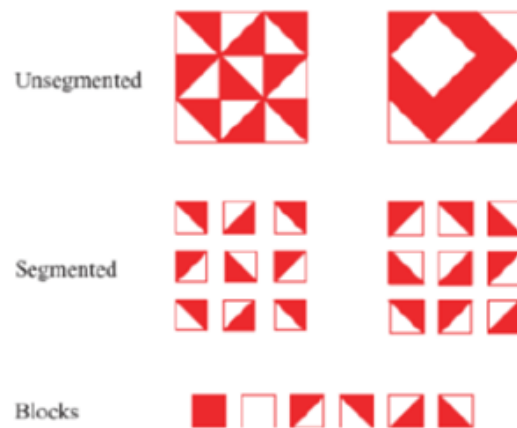


Figura 6: Teste dos Diagramas (*BDT*)

1	2	3	4	5	6	7	8	9
V	□	△	Λ	X	Γ	□	△	Γ

2	1	3	1	2	1	3	1	4	2	4	2	5	1	4	3	5	3	6	2

1	6	5	2	4	7	3	5	1	7	6	3	8	5	3	6	4	2	1	8

9	2	7	6	3	5	8	3	6	5	4	9	7	1	8	5	3	6	8	2

7	1	9	3	8	2	5	7	4	1	6	7	4	5	8	2	9	6	4	3

Figura 7: Teste do Dígito e Símbolo (*DST*)

Ainda não há consenso quanto à frequência de aplicação dos testes, mas alguns estudos observaram similaridade na pontuação de testes psicométricos aplicados em intervalos de seis meses, na ausência de eventos clínicos ou neurológicos

agudos ou do desenvolvimento de EH franca. Alguns métodos de diagnóstico e suas vantagens e desvantagens podem ser observados a seguir no Quadro 4 (DHIMAN e CHAWLA, 2009).

Quadro 4: Métodos diagnósticos de EHM

Métodos	Vantagens	Desvantagens	Pode ser realizado a nível ambulatorial
Avaliação neuropsicológica por especialista, com séries de testes	Significância clínica bem estabelecida	Dispensa grande intervalo de tempo para ser aplicado	Não
Testes computadorizados	Teste de aplicação simples e rápida	Dados limitados quanto à significância diagnóstica, pode ser usado como teste de triagem, necessita de padronização	Sim
Testes neurofisiológicos	Objetivo, permite que o teste seja repetido	Necessita de equipamentos sofisticados, dados limitados.	Não
Baterias neuropsicológicas curtas	Alta sensibilidade, com significância clínica reconhecida	Acesso limitado, ainda sem valores de normalidade definidos.	Sim
CDR: Bateria computadorizada de avaliação	Sensível, resultados rápidos	Acesso limitado, alto custo, requer treinamento prévio.	Sim
CDR: <i>Cognitive Drug Research</i>			

Fonte: Traduzido de Dhiman, e Chawla, 2009.

AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA FORMAL

A avaliação neuropsicológica formal consiste na aplicação de uma série de testes que quantificam a disfunção cerebral (LEZAK, 1995), na interpretação dos resultados obtidos e na observação comportamental. Apesar de não haver padrão ouro, os testes neuropsicológicos são a melhor forma de se diagnosticar EHM, pois apresentam o maior número de testes relacionados à atenção, à função executiva, às habilidades psicomotoras e à velocidade de processamento das informações. (ORTIZ, JACAS E CÓRDOBA, 2005). Em geral, para diagnóstico de EHM, considera-se redução significativa da pontuação do paciente, maior que dois desvios-padrão em relação à população controle, em pelo menos dois testes psicométricos (SHARMA, 2009).

Estes testes apresentam como desvantagem a demanda de longo período de tempo para aplicação e seus resultados podem ser influenciados pela escolaridade e idade do paciente. Pelo menos dois dos seguintes testes são recomendados quando há necessidade de pontuações ajustadas conforme a idade e nível de escolaridade: *NCT-A* ou Teste da Conexão de Figuras A (*FCT-A Figure Connection Test A*), *NCT-B*, Teste dos Diagramas (*BDT Block Design Test*) e *DST*. *FTC-A* e Teste da Conexão de Figuras B (*FCT-B Figure Connection Test B*) podem substituir os testes *NCT-A* e *B*, em caso de analfabetismo ou de barreiras linguísticas (DHIMAN et al., 2010). São estudos complexos, que devem ser interpretados por um neuropsiquiatra (DHIMAN e CHAWLA, 2009). Além disso, a análise dos resultados é subjetiva, prejudicando a reprodutividade dos estudos que utilizam estes testes (ORTIZ, JACAS e CÓRDOBA, 2005).

TESTE NEUROPSICOLÓGICO RÁPIDO

Os testes neuropsicológicos rápidos podem ser realizados por um clínico treinado, demandam curto período de tempo para aplicação e geralmente abordam domínios cerebrais que são mais afetados na EHM, como a atenção e a performance psicomotora. Exemplos destes testes são: *Teste da confecção de pistas parte A e B* (*TMT-A e B Trail making test part A and B*), *DST*, *BDT* e o *PHES* (WEISSENBORN K. et al., 2001). Entretanto, esses testes são considerados de triagem para EHM, não dispensam o uso dos testes neuropsicológicos formais para diagnóstico e ainda são escassos os estudos que demonstram sua validade para o diagnóstico de EHM. Além disso, são passíveis de aprendizado, o que pode adulterar os resultados obtidos, caso o paciente tenha que ser submetido novamente ao teste (CÓRDOBA, 2011).

A bateria de testes chamada *PHES*, que inclui os testes *NCT-A* e *B*, *LTT*, *SDT* e o *DST*, tem sido amplamente validada entre os espanhóis e alemães e pode ser aplicado em um intervalo de 15 a 20 minutos (DHIMAN e CHAWLA, 2009). O *PHES* detecta anormalidades observadas nos pacientes portadores de EHM, como alterações na função motora, orientação visual-espacial, percepção visual, construção visual, atenção, concentração e, de forma um pouco menos eficaz, avalia as alterações da memória. Foi observado que o *PHES* tem valor prognóstico em relação ao desenvolvimento de EH franca e em relação à mortalidade de pacientes cirróticos. (DHIMAN et al., 2010).

FAB (BATERIA DE AVALIAÇÃO FRONTAL)

O *Frontal Assesment Battery (FAB)*, elaborado por Dubois et. al (2000) consiste em uma bateria de rápida aplicação, (cerca de dez minutos), de boa aceitação por parte dos pacientes e útil para avaliar a presença e a gravidade das síndromes disexecutivas, que afetam a cognição e o comportamento motor (MOORHOUSE et al., 2009). Como não há padrão ouro para determinar a existência ou gravidade da disfunção de lobo frontal, para determinar a habilidade do FAB em detectar disfunções de lobo frontal, foram realizados estudos de correlação entre o FAB e o teste de *Wisconsin Card Sorting Test*, um teste considerado sensível para identificar disfunções executivas, e o teste *The Mattis Dementia Rating Scale*, uma escala global que se correlaciona com alterações de função frontal em doenças neurodegenerativas. Estes estudos mostraram correlação para detecção de disfunções de lobo frontal entre os escores do FAB e o teste de *Wisconsin Card Sorting Test* ($p < 0,001$) e entre os escores do FAB e o teste de *The Mattis Dementia Rating Scale* ($p < 0,001$) (DUBOIS et al., 2000).

Usos atuais do FAB:

As síndromes disexecutivas são frequentemente observadas após lesões neurológicas decorrentes de trauma, acidente vascular, doenças degenerativas, distúrbios psiquiátricos e, até mesmo, devido ao envelhecimento do indivíduo (IAVARONE et al., 2011; KIM et al., 2010; BENKE, KARNER e DELAZER, 2013). Entretanto, a diferenciação entre envelhecimento normal e desordens neurológicas pode ser distinguida por testes neuropsicométricos, que são considerados demorados e de execução complexa, exigindo a aplicação dos testes por profissionais com formação em neuropsicologia, além de um paciente motivado e colaborativo. Há poucos testes a beira-leito disponíveis para triagem de síndromes disexecutivas. O FAB é uma bateria de rápida execução originalmente usada para avaliação de pacientes portadores de doença de Parkinson, alterações detectadas no *Wisconsin Card Sorting Test*, e no *Trail Making Test* e em testes de fluência verbal, (COHEN et al., 2012 e DUBOIS et al., 2000), assim como em pacientes cujos exames de imagem mostraram alteração da perfusão de lobo frontal (GUEDJ et al., 2008; KIM et al, 2010; OSHIMA et al., 2012; YOSHIDA et al., 2009 e BENKE et al., 2013). Estes estudos sugerem que o FAB avalia funções executivas de lobo frontal. Entretanto, são pouco conhecidas as outras modalidades cognitivas que também

podem contribuir para a pontuação do FAB. Alguns estudos demonstraram que a escolaridade influencia fortemente o resultado do FAB (BEATO et al, 2012; GRAVER, HAJEK, BIELIAUSKAS, 2011; IAVARONE et al., 2011; KIM et al, 2010e BENKE et al., 2013) enquanto que a idade do indivíduo submetido ao exame pode ter influência sobre o FAB, porém esse resultado não foi unânime em todos os estudos (BEATO et al., 2012; APPOLONIO et al., 2005 e BENKE et al., 2013).

Slachevsky et al (2004) estudaram o FAB para diferenciar Doença de Alzheimer (DA) de Demência Fronto-Temporal (DFT) e concluíram que o FAB é uma ferramenta útil para os clínicos para diferenciar a beira-leito DA de DFT, inclusive em estágios mais precoces das enfermidades (LIPTON et al., 2005).

Zago-Gomes et. al (2008) realizaram um estudo caso-controle, comparando um grupo de 170 alcoolistas com um grupo 40 controles não alcoolistas, com o objetivo de avaliar funções frontais nas diferentes categorias de alcoolismo de acordo com a Tipologia de Lesch. Foram identificadas até mesmo alterações disexecutivas subclínicas em alcoolistas, utilizando-se o FAB como um dos instrumentos de avaliação. Essas informações podem ser utilizadas para propor estratégias de manejo diferenciadas para cada paciente, no tratamento do alcoolismo.

Moscon et. al (2013) realizaram um estudo tipo corte transversal descritivos de série de 72 casos de usuários de crack, no qual foram avaliados os padrões do consumo da substância psicoativa, avaliação cognitiva global e das funções executivas frontais dos usuários de crack, utilizando dentre as ferramentas de estudo o FAB. O estudo mostrou o declínio das funções executivas frontais com o tempo de consumo, principalmente do automatismo.

TESTES COMPUTADORIZADOS

Os testes computadorizados se destacam pela simplicidade de aplicação e a confiabilidade dos resultados ao repeti-los, pois não são passíveis de aprendizado. Em geral, avaliam a velocidade de processamento mental (tempo de reação) (AMODIO et al., 1998). Apresentam como desvantagem a necessidade de estudos que mostrem significância estatística, que validem seus resultados (ORTIZ, JACAS e CÓRDOBA, 2005).

Dois exemplos de testes computadorizados são o Frequência Crítica do Piscar da Luz (*CFF Critical Flicker Frequency*) e Teste de Controle Inibitório (*ICT, Inhibitory Control Test*) (DHIMAN e CHAWLA, 2009). O *CFF* é um teste no qual se avalia discriminação visual e resposta a estímulos gerais (DHIMAN et al., 2010). Baseia-se na velocidade do paciente identificar se luz projetada está piscando ou não (ORTIZ, JACAS e CÓRDOBA, 2005). É um teste que é pouco afetado por treinamento prévio, pelo nível educacional e idade do paciente, pelo período do dia ou pelo examinador que o aplica. Já, o *ICT* é um teste no qual se avalia atenção sustentada e habilidade de inibir resposta a estímulos potencialmente relevantes (SHARMA et al., 2013). Consiste na apresentação de várias letras num tempo de 500 milissegundos. O paciente é instruído a responder somente quando X e Y estão alternando (chamados alvos) e a não responder quando X e Y não estão alternando (chamados iscas). A boa performance neste teste é obtida quando são detectados menos respostas às iscas, mais respostas aos alvos e rápida reação ao identificar os alvos. *ICT* foi validado na população americana, como método diagnóstico de EHM. Entretanto, mais estudos são necessários para que seja validado em outras populações (DHIMAN e CHAWLA, 2009).

TESTES NEUROFISIOLOGICOS

Os testes neurofisiológicos examinam a atividade elétrica do córtex através de ondas cerebrais por meio de eletroencefalograma ou por meio dos discretos disparos de células neuronais isoladas ou em grupos, identificados através de técnicas de potencial evocado, como a estimulação transcraniana magnética (ORTIZ, JACAS e CÓRDOBA, 2005). Quando possível ferramentas neurofisiológicas quantitativas devem ser utilizadas para avaliação de EHM (FERENCI et al., 2002). Exemplos de testes neurofisiológicos são: Eletroencefalograma (EEG): Frequência Dominante Padrão e Média (*Standart and Mean Dominant Frequency*); Potenciais Evocados Exógenos (*Evoked potentials exogenous*): Potencial Evocado relacionado a Eventos Auditivos (*BAEP Brainstem Auditory Evoked Potentials*), Potenciais Evocados relacionados a Eventos Visuais (*VEP Visual Evoked Potentials*), Potenciais Evocados relacionados a Eventos Somatossensoriais (*SSEP Somatosensory Evoked Potentials*); Potenciais Evocados relacionados a Eventos P300(*ERP-300 Evoked Event-Related Potentials P300*): Paradigma visual e auditivo (SHARMA et al., 2009). São testes pouco afetados pela idade ou pela escolaridade do paciente,

seus resultados são confiáveis ao repeti-los, pois não são passíveis de aprendizado (ORTIZ, JACAS e CÓRDOBA, 2005). Apresentam como desvantagem a necessidade de equipamentos sofisticados, de examinadores especializados para interpretação dos resultados e a dificuldade de ser administrado em ambiente ambulatorial (DHIMAN et al., 2010). A principal deficiência destes testes é que não avaliam alterações comportamentais. Entretanto, apresentam-se úteis na avaliação da disfunção cerebral em casos especiais, como cirróticos portadores de múltiplas comorbidades ou de nível de escolaridade baixo, com queixas cognitivas, em que os testes psicométricos são de difícil interpretação. Nestes casos, potenciais evocados normais indicam que a causa dos sintomas cognitivos não são consequência de EHM (ORTIZ, JACAS e CÓRDOBA, 2005). Outra vantagem é indicar a suscetibilidade de desenvolvimento de EH franca e a mortalidade do paciente portador de EHM (DHIMAN et al., 2010).

RESSONÂNCIA MAGNÉTICA E ESPECTROSCOPIA

Essas técnicas ainda não são consideradas modalidades diagnósticas de EHM (DHIMAN et al., 2010). Foram observadas alterações na Ressonância Magnética (RM) de gânglios basais em portadores de hipertensão portal. Hiperintensidade em T1, no globo pálido, foi demonstrado em cirróticos portadores e não portadores de EH (DAS et al., 2008). Várias causas foram consideradas para justificar essas alterações, mas a explicação mais aceita é a deposição de manganês (ROVIRA, ALONSO e CÓRDOBA, 2008). A intensidade do sinal em T1 e o acúmulo de manganês parecem estar mais relacionados ao grau de hipertensão portal, do que diretamente às disfunções neuropsiquiátricas (ROSE et al., 1999).

Ressonância magnética com espectroscopia (RME) mostra uma redução na relação mio-inositol/creatinina e colina/creatinina na substância branca, com aumento da concentração de glutamato e glutamina nos gânglios basais dos cirróticos portadores de EHM (WEISSENBORN et al., 2007). Entretanto, ainda não é conclusiva a habilidade da RME diferenciar pacientes portadores de EH dos portadores de EHM (DHIMAN et al., 2010).

CONCENTRAÇÃO DE AMÔNIA

Na EH franca, a concentração venosa de amônia se correlaciona com a gravidade do quadro clínico neurológico (ONG, AGGARWAL e KRIEGER, 2003). Já na EHM, a concentração de amônia sérica não se correlaciona com o grau de disfunção neurológica (ZHAN e STREMMEL, 2012). Além disso, a medida correta da amônia venosa necessita da coleta de sangue venoso, sem torniquete e análise laboratorial imediata em até 20 minutos, o que é raramente factível na rotina clínica (ONG, AGGARWAL e KRIEGER, 2003). Além disso, a concentração de amônia pode ser influenciada por fatores como função renal, consumo de nicotina e massa muscular (ZHAN e STREMMEL, 2012).

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

Ainda não há padrão ouro para diagnóstico de EHM (WEISSENBERN et al., 2001). Apesar de já haver consenso internacional que sugere o uso de testes psicométricos para diagnóstico de EHM (FERENCI et al., 2002), ainda não há acordo quanto a quais combinações de testes psicométricos devem ser aplicadas e quanto a qual valor de normalidade deve ser adotado para o diagnóstico confiável de EHM (DHIMAN et al., 2010). Devemos considerar alguns critérios observados na prática clínica para estabelecer o diagnóstico de EHM (ORTIZ, JACAS e CÓRDOBA, 2005).

- a) Confirmação de uma doença de base que possa causar EHM, como cirrose hepática, anastomose portossistêmica ou trombose de veia porta com anastomose portossistêmica;
- b) Estado mental normal ao exame clínico, ou seja, devem estar ausentes sinais de EH como disartria, ataxia, flapping, tremor, desorientação ou processamento mental lento;
- c) Documentação de disfunção neurológica por meio de testes de avaliação neuropsicológica formal, testes neuropsicológicos rápidos, testes computadorizados ou testes neurofisiológicos;
- d) Exclusão de outros distúrbios que possam causar disfunção neurológica como alcoolismo ativo, disfunção visual ou demências de outras etiologias.

A maioria dos testes neuropsicológicos para avaliar a EHM é extensa, requerendo grande demanda de tempo e difícil interpretação, sendo necessária a avaliação por profissionais da área de neuropsiquiatria (ORTIZ, JACAS e CÓRDOBA, 2005). Os testes neurofisiológicos são de difícil emprego ambulatorial (DHIMAN et al., 2010). Dhiman e Chawla (2009) sugerem que PHES seja utilizado como padrão ouro para avaliação de EHM e que sejam utilizados como método de triagem os testes *ICT* e *CFF*.

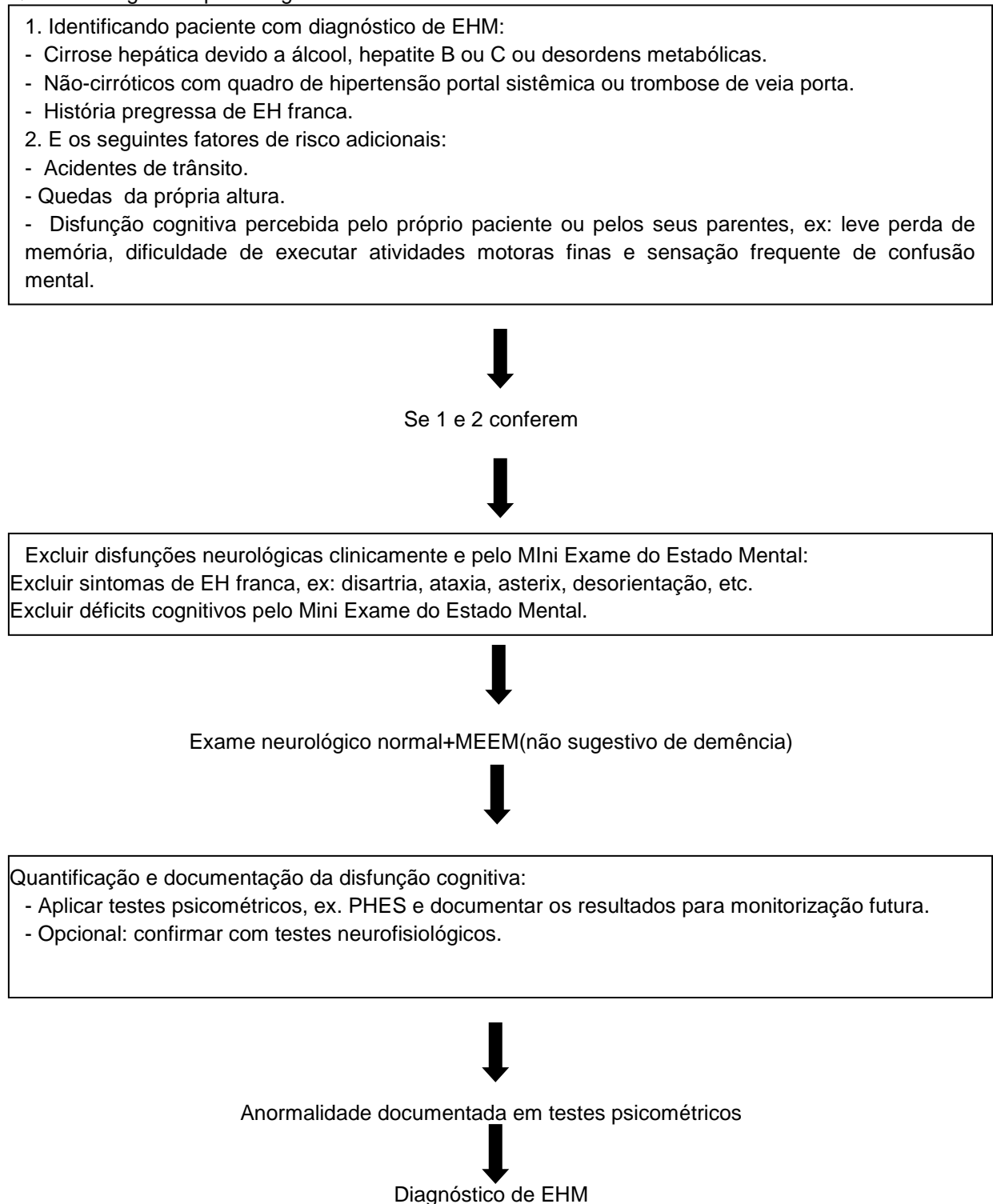
Zhan e Stremmel (2012) propõem uma abordagem geral para diagnóstico de EHM. Primeiro, devem ser excluídos sintomas neurológicos e cognitivos, para isso, deve-se associar ao exame físico neurológico, o Mini-Exame do Estado Mental (*MMSE Mini-Mental State Examination*), que está apresentado no Quadro . Este teste é utilizado amplamente como método de triagem para o diagnóstico de demência e examina as habilidades cognitivas mais básicas. Se tanto exame clínico, quanto *MMSE* apresentarem exames normais, o próximo passo é quantificar algum déficit cognitivo latente através de testes psicométricos. No Quadro 5 podemos observar uma proposta de algoritmo diagnóstico de EHM utilizando *MMSE*.

Quadro 5: Mini Exame do Estado Mental

Mini Exame do Estado Mental	
Parâmetro	Pontuação
<p>Orientação Temporal Espacial</p> <p>1. Qual é o (a) Dia da semana?-1; Dia do mês?-1; Mês?-1; Ano?-1; Hora aproximada?-1;</p> <p>2. Onde estamos? Local?-1; Instituição (casa, rua)?-1; Bairro?-1; Cidade?-1; Estado?-1</p>	
<p>3. Registros</p> <p>Mencione 3 palavras levando 1 segundo para cada uma. Peça ao paciente para repetir as 3 palavras que você mencionou. Estabeleça um ponto para cada resposta correta.-Vaso, carro, tijolo-3</p>	
<p>4. Atenção e cálculo</p> <p>Sete seriado ($100-7=93-7=86-7=79-7=72-7=65$).</p> <p>Estabeleça um ponto para cada resposta correta. Interrompa a cada cinco respostas.</p> <p>Ou soletrar a palavra MUNDO de trás para frente.-5</p>	
<p>5. Lembranças (memória de evocação)</p> <p>Pergunte o nome das 3 palavras aprendidas na questão 2. Estabeleça um ponto para cada resposta correta.-3</p>	
<p>Linguagem</p> <p>6. Aponte para um lápis e um relógio. Faça o paciente dizer o nome desses objetos conforme você os aponta-2</p> <p>7. Faça o paciente. Repetir “nem aqui, nem ali, nem lá”-1</p>	
<p>8. Faça o paciente seguir o comando de 3 estágios. “Pegue o papel com a mão direita. Dobre o papel ao meio. Coloque o papel na mesa”-3</p> <p>9. Faça o paciente ler e obedecer ao seguinte: Feche os olhos-1</p> <p>10. Faça o paciente escrever uma frase de sua própria autoria. (A frase deve conter um sujeito e um objeto e fazer sentido). (Ignore erros de ortografia ao marcar o ponto)-1</p>	
<p>11. Copie o desenho abaixo.</p> <p>Estabeleça um ponto se todos os lados e ângulos forem preservados e se os lados da interseção formarem um quadrilátero.-1</p> <div data-bbox="655 1529 954 1749" data-label="Image"> </div>	
<p>Pontos de corte:</p> <p>20 pontos para analfabetos</p> <p>< 25 pontos: disfunção sugerindo doença.</p> <p>< 20 pontos: demência leve a moderada.</p> <p>< 10 pontos: demência grave.</p>	

Fonte: Traduzido de Zhan e Stremmel (2012).

Quadro 6: Algoritmo para diagnóstico de EHM



Fonte: Traduzido de Zhan e Stremmel (2012).

TRATAMENTO

Há poucos ensaios clínicos controlados randomizados sobre o tratamento de EHM. Os efeitos da lactulona e da rifaximina são os mais investigados (ZHAN e STREMMEL, 2012). Até agora, os ensaios clínicos randomizados mostraram um efeito positivo do tratamento da EHM nas habilidades cognitivas, na qualidade de vida (MING et al., 2011) e na habilidade de dirigir (BAJAJ, HEUMAN e WADE, 2011 e BAJAJ et al., 2012). Os efeitos sobre as habilidades do paciente no trabalho ou em relação a quedas permanecem sem dados científicos suficientes. A duração do tratamento e a medicação de escolha, ainda não estão definidas. A maior parte da abordagem terapêutica é derivada de experiências com EH franca (ZHAN e STREMMEL, 2012). Uma vez que a deterioração cognitiva dos pacientes com doença hepática é primariamente desencadeada por fatores precipitantes (BAJAJ et al., 2010), evitar estes fatores também é fundamental para portadores de EHM (ZHAN e STREMMEL, 2012).

DISSACARÍDEOS NÃO-ABSORVÍVEIS

A lactulona e o lactilol são os dissacarídeos não absorvíveis mais estudados e mais utilizados na prática clínica para o tratamento de EH (ZHAN e STREMMEL, 2012). Em consequência, a lactulose é considerada a terapia de escolha para o tratamento de EH (BASS, 2006). Os dissacarídeos não absorvíveis produzem o aumento do trânsito intestinal, modificação da flora bacteriana intestinal e o pH do cólon, o que reduz a síntese e a difusão da amônia (AGUILAR, 2012). Estudos mostraram que o uso de lactulose melhora significativamente a performance dos pacientes portadores de EHM em testes psicométricos, o que é associado a aprimoramento da qualidade de vida dos pacientes (MING et al., 2011 e DHIMAN e CHAWLA, 2009). A lactulose é superior ao placebo em prevenir EH episódica. A dose oral habitual de lactulose é de 15 a 30 ml duas a três vezes ao dia, até atingir duas a três evacuações pastosas por dia. O curso de tratamento deve durar cerca de três a seis meses. Os efeitos adversos do tratamento são alteração do paladar e flatulência. A sobredose pode causar diarreia, que por sua vez, pode causar desidratação e hiponatremia, levando à piora de EH. (SHARMA et al., 2009).

ANTIBIÓTICOS

O objetivo da antibioticoterapia é reduzir a produção de amônia no intestino. Neomicina foi o primeiro antibiótico a ser usado para o tratamento de EH. Apesar da baixa absorção, seu uso foi reduzido nos últimos anos devido à nefrotoxicidade e à ototoxicidade (BASS, 2006). Uma alternativa que está sendo usada cada vez mais é a rifaximina, um antibiótico oral que é minimamente absorvido no intestino, apresenta poucos efeitos adversos documentados e não induz resistência bacteriana clinicamente significativa (ZHAN e STREMMEL, 2012). O resultado dos testes psicométricos, a qualidade de vida e a habilidade de dirigir de portadores de EHM melhoraram após o uso de rifaximina (BAJAJ, HEUMAN e WADE, 2011 e BASS, 2006). Zhan e Stremmel, 2012 mostraram que a associação de rifaximina com lactulona é melhor do que placebo para profilaxia secundária de novos episódios de EH franca. A dose de rifaximina é de 550 mg, duas vezes ao dia (ZHAN e STREMMEL, 2012).

SUPLEMENTOS NUTRICIONAIS

Foi postulado que a ingestão excessiva de proteína poderia provocar aumento de amônia sérica devido a maior absorção intestinal. Por outro lado, a redução da ingestão de proteína reduz o índice de massa muscular e, em consequência, reduz a capacidade do organismo absorver amônia por via extra-hepática. (ZHAN e STREMMEL, 2012). A European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) recomenda empiricamente a ingestão de proteína de 1 a 1,2 g/kg de peso para pacientes portadores de EH (PLAETH, CABRE e RIGGIO, 2006).

Tratamento com L-ornitina L-aspartato (LOLA) melhora não só os resultados de testes psicométricos, mas também a qualidade de vida dos portadores de EHM (MITTAL et al., 2011). A LOLA participa como substrato do ciclo da uréia e síntese de glutamina, reduzindo os níveis séricos de amônia. A dose de LOLA é de 3 g, três vezes ao dia por via oral ou 20 g, uma vez ao dia, por via intravenosa (AGUILAR, 2012).

Outro potencial candidato ao tratamento de EHM é a L-acetil carnitina. Malaguarnera et. al (2008) observaram melhora dos testes neurofisiológicos e nos níveis séricos de amônia após administração de 2 g de L-carnitina duas vezes ao dia, durante 90 dias, em portadores de EHM.

O zinco é integralmente envolvido no metabolismo da amônia. A deficiência de zinco reduz marcadamente a atividade do ciclo da uréia e da ornitina transcarbamilase e sua suplementação corrige estas alterações. Similarmente, a deficiência de zinco causa a disfunção da glutamina sintetase muscular, o que induz a hiperamonemia (MOHAMMAD et al., 2012).

Um ensaio clínico randomizado realizado por Takuma et. al (2010) em que foi comparada a terapia com lactulona, aminoácidos de cadeia ramificada e dieta com restrição de proteína, com a associação desta terapia tradicional com a suplementação de zinco, foi observado melhora significativa do grau de encefalopatia, dos níveis séricos de amônia, dos níveis de albumina e da performance em alguns testes psicomotores, nos pacientes que fizeram uso da terapia tradicional para EHM associada à suplementação de zinco.

Os probióticos e simbióticos são eficazes no tratamento de EHM, apesar dos mecanismos ainda não estarem totalmente esclarecidos (JENNIFER e BAJAJ, 2011). Ziada et. al (2013) compararam a administração de probióticos com a terapia com lactulona. Foi observado que ambos melhoram os níveis de amônia sérica, os resultados dos testes psicométricos da EHM e reduzem o risco de progressão para EH franca. Bajaj et. al (2008) observaram que a administração de probióticos a cirróticos portadores de EHM, resultou na melhora de 71% dos casos. Liu et. al (2004) demonstraram que a suplementação com simbióticos por trinta dias reduziu de forma persistente os níveis de amônia produzidos pela microbiota intestinal, a acidificação das secreções colônicas e os níveis de amônia sérica, com reversão do quadro de EHM em 50% dos casos. Estudos sobre a interação entre a flora intestinal, fígado e cérebro demonstraram que a composição da microbiota intestinal apresenta impacto na função cognitiva dos cirróticos (BAJAJ, 2014). Probióticos e simbióticos podem representar uma alternativa de terapia de longo prazo para EHM (JENNIFER e BAJAJ, 2011).

A EHM é uma complicação que piora a qualidade de vida do hepatopata crônico, altera sua habilidade de dirigir, aumenta a chance do indivíduo desenvolver EH franca e prejudica seu desempenho na vida social e no trabalho. Portanto, mais estudos são necessários para diagnóstico e tratamento desta doença. Apesar de várias propostas estarem sendo analisadas entre os testes neuropsicológicos e neurofisiológicos, ainda não há padrão ouro definido para o diagnóstico da EHM para tratamento precoce de EHM.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Aplicar o teste *Frontal Assesment Battery (FAB)* método útil para avaliar a presença e a gravidade das síndromes disexecutivas, que afetam a cognição e o comportamento motor para avaliação de pacientes portadores de cirrose hepática e não portadores de cirrose hepática acompanhados no serviço de Gastroenterologia do Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes (HUCAM) da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), Brasil.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Avaliar se a pontuação do FAB e de seus subtestes são influenciados por fatores demográficos como escolaridade, idade e gênero dos pacientes;
- b) Avaliar se a hepatite B, hepatite C ou alcoolismo apresentam influencia na pontuação do FAB e de seus subtestes entre os não-cirróticos;
- c) Avaliar se a causa da cirrose hepática influencia na pontuação do FAB e de seus subtestes;
- d) Avaliar se a classificação de *Chil-Pugh* influencia na pontuação do FAB entre os cirróticos;
- e) Avaliar se o tempo de abstinência alcóolica entre os pacientes avaliados influencia na pontuação do FAB e de seus subtestes.

3 METODOLOGIA:

3.1 POPULAÇÃO ESTUDADA:

Foram avaliados pacientes portadores de cirrose hepática atendidos na enfermaria de Gastroenterologia e nos ambulatorios de Fígado e de Álcool do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes, comparando-se com um grupo controle de pacientes não-cirróticos, pareando-se por gênero e por etiologia que causou cirrose do paciente antecessor imediatamente atendido do grupo de casos. Foram excluídos do estudo os indivíduos portadores de doença psiquiátrica clinicamente manifesta, usuários de álcool na última quinzena e de idade inferior a 18 anos.

Comparar os pacientes cirróticos com e sem encefalopatia hepática, comparar os pacientes cirróticos a controles não cirróticos que tenham a mesma doença de base dos pacientes cirróticos (alcoolismo, hepatite B ou hepatite C) e também comparar cirróticos não portadores de encefalopatia a controles não cirróticos que tenham a mesma doença de base (alcoolismo, hepatite B ou hepatite C) dos pacientes cirróticos não portadores de encefalopatia.

3.2 DIAGNÓSTICO DE CH:

O diagnóstico de cirrose hepática foi através da associação de critérios clínicos e de exames de imagem e/ou histopatológicos.

O diagnóstico de cirrose hepática foi estabelecido através de história epidemiológica compatível (abuso de álcool, portador de hepatite B ou C, portadores de hemocromatose, de obstrução crônica de vias biliares e de fatores de risco para esteato-hepatite não-alcóolica como obesidade ou sobrepeso, diabetes e hipertensão), (MORMONE, GEORGE, NIETO, 2011), alterações no exame físico como ascite e telangiectasias, alterações laboratoriais compatíveis com CH como elevação de transaminases, redução do TAP e da albumina, associado a achados em exames de imagem como ultrassonografia abdominal, tomografia computadorizada abdominal ou ressonância magnética abdominal, mostrando fígado de textura heterogênea e superfície irregular, aumento de lobo caudado, esplenomegalia ou circulação colateral. Além de achados endoscópicos compatíveis com hipertensão portal como gastropatia da hipertensão portal e presença de varizes esofágicas e/ou de fundo gástrico (SCHUPPAN e AFDHAL, 2008).

A biópsia hepática foi utilizada apenas em casos com função hepática compensada e no esclarecimento de possíveis causas da hepatopatia crônica (ROCKEY et al. 2009).

3.3 DIAGNÓSTICO DE EH FRANCA:

O diagnóstico de EH franca foi realizado em pacientes portadores de CH que apresentassem alterações neuropsiquiátricas identificadas na anamnese e no exame físico, na ausência de outras doenças cerebrais conhecidas (FERENCI et al., 2012). Foram consideradas manifestações clínicas como alterações de comportamento, do sono, irritabilidade e depressão. Dentre as alterações psicomotoras foram observados asterix, bradicinesia, tremores e rigidez. Além de um estado de confusão mental e desorientação temporo-espaial aguda (KHUNGAR e POORDAD, 2012).

3.4 COLETA DE DADOS:

Os indivíduos foram questionados quanto às suas características sócio-demográficas, escolaridade, causas e complicações de CH e submetidos ao FAB. Podemos observar o instrumento de coleta de dados no **anexo I**.

No quesito identificação do questionário, foram avaliadas as variáveis nominais como gênero, idade, cor, estado civil, município de residência, além da variável numérica escolaridade, categorizada em anos de estudo concluídos: nenhum, de 1 a 3 anos, de 4 a 7 anos, de 8 a 11 anos e de 12 a mais anos.

No quesito avaliação clínica do questionário, foram avaliados como variáveis dicotômicas o abuso de álcool, HBsAg, Anti-HCV, EH franca, ascite, hemorragia digestiva alta, peritonite bacteriana espontânea e infecção. Também foi avaliada a variável nominal classificação de Child-Pugh e anotados a presença de comorbidades e de outras causas de CH.

O FAB foi aplicado aos pacientes sempre pelo mesmo examinador, utilizando apenas lápis e papel, a beira-leito na enfermaria ou em ambulatório. O questionário FAB consta no **anexo II**.

O Frontal Assesment Battery (FAB), elaborado por Dubois et. al (2000), consiste em uma bateria de rápida aplicação, cerca de dez minutos, de boa aceitação por parte

dos pacientes e útil para avaliar a presença e a gravidade das síndromes disexecutivas, que afetam a cognição e o comportamento motor (MOORHOUSE et al., 2009).

Esta bateria consiste em seis subtestes descritos a seguir (BEATO et al., 2007; DUBOIS et al., 2000):

- 1) Conceituação (Similaridades): avaliação da abstração, onde o indivíduo deve fazer uma relação entre dois objetos e definir sua categoria. Exemplo a laranja e a banana. Pacientes com disfunção frontal podem não conseguir estabelecer a relação abstrata entre os dois objetos, que são frutas. Referem uma relação concreta entre os objetos (exemplo: ambos são amarelos). São incapazes de observar uma similaridade entre os objetos (um é redondo e o outro é alongado). Cada acerto representa um ponto, totalizando no máximo três pontos.
- 2) Fluência Verbal (Flexibilidade mental): o paciente com disfunção do lobo frontal apresenta dificuldade de organizar novas estratégias cognitivas que sejam alheias a sua rotina. As lesões de lobo frontal costumam reduzir a fluência verbal, independente do lado, entretanto, ocorre acometimento mais acentuado quando as lesões envolvem o lobo frontal esquerdo. O paciente deve dizer o maior número de palavras que recordar que iniciem com a letra “s”, durante o período de um minuto. Não são considerados válidos os nomes próprios e variações de verbos. A pontuação atribuída para até três palavras verbalizadas é de zero ponto, para três a cinco palavras é de um ponto, para seis a nove palavras é de dois pontos, para acima de nove palavras é de três pontos.
- 3) Sequência motora: os pacientes com lesões de lobo frontal apresentam dificuldade em realizar tarefas que exijam a organização temporal, manutenção e execução de ações sucessivas. Neste subteste, é utilizada a sequência motora de Luria “punho-palma-lado”. Em um primeiro momento, o pesquisador solicita que o indivíduo observe a sequência realizada pelo examinador. Em seguida, deve realizar estes movimentos, acompanhando o examinador por três sequências. E então, realizar por seis vezes a sequência correta. Geralmente os pacientes com lesão frontal não conseguem executar a série em ordem correta, ou simplificam, utilizando apenas dois movimentos, ou perseveram em uma repetição inapropriada. A pontuação atribuída é de zero ponto, se o indivíduo não conseguir acompanhar o examinador, é de um ponto, se acompanhar o

examinador, mas não conseguir realizar as séries sozinho, é de dois pontos, se realizar ao menos três séries corretas sozinho e é de três pontos, se realizar seis sequências corretas sozinho.

- 4) Instruções Conflitantes (sensibilidade à interferência): Déficits no comportamento previamente programado, podem ser observados em tarefas em que comandos verbais entram em conflito com estímulos sonoros. Neste subteste, o indivíduo recebe instruções verbais, de que deverá emitir uma resposta motora, logo após a emissão de um estímulo sonoro produzido pelo examinador. Neste caso cada vez que o examinador bater uma palma o sujeito deverá bater duas vezes e cada vez que o examinador bater duas vezes o sujeito deverá bater uma vez, numa sequência determinada previamente. Os pacientes com lesão de lobo frontal, em geral, falham em obedecer ao comando verbal e tendem a executar movimentos ecopráticos, imitando o examinador. A pontuação atribuída se o indivíduo repetir o gesto do examinador é de zero ponto. Se o indivíduo cometer mais de dois erros, um ponto. Se o indivíduo cometer de um a dois erros, dois pontos. Se o indivíduo cometer nenhum erro três pontos.
- 5) Controle inibitório: Inibir a impulsividade e controlar uma resposta que estava previamente condicionada a um estímulo, tende a ser difícil em pacientes com dano da parte ventral do lobo frontal. Neste subteste, o examinador solicita ao indivíduo que bata palma uma vez quando o examinador bater uma, e não bata palma quando o examinador bater duas vezes. O sujeito tem que inibir a resposta previamente dada ao mesmo estímulo e não bater palma quando o examinador bater palma duas vezes. Nenhum ponto será atribuído se o indivíduo acompanhar o examinador por mais de quatro vezes seguidas. Um ponto será atribuído se ocorrerem acima de dois erros. Dois pontos serão atribuídos se ocorrerem até dois erros e três pontos serão atribuídos se nenhum erro for cometido.
- 6) Comportamento automático: Pacientes com lesão frontal são excessivamente dependentes de comportamentos aprendidos. Neste subteste, solicita que o paciente estenda suas mãos com as palmas voltadas para cima e o examinado, por sua vez, estende sua mão ao paciente como se fosse cumprimentá-lo. Em geral, os pacientes com lesão de lobo frontal não conseguem inibir o ato automático de cumprimentar o examinador, enquanto os indivíduos controles conseguem inibir este comportamento. Caso o indivíduo cumprimente o

examinador, será orientado a não fazê-lo. Se o indivíduo cumprimentar novamente, apesar da recomendação de não fazê-lo, receberá zero ponto. Se hesitar, mas não cumprimentar o examinador, receberá 2 pontos. Se não cumprimentar o examinador, receberá três pontos.

Somando-se a maior pontuação de todos os subtestes, obtemos a pontuação máxima de 18 pontos, o que está de acordo com o recomendado pelos autores da versão original do FAB.

3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA:

A análise estatística dos dados foi realizada utilizando o software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versão 17.0. Foi realizada uma análise descritiva, incluindo distribuição de frequência para variáveis qualitativas, tanto em número de pacientes (n) quanto em porcentagem (%). Foi realizado o cálculo de média e desvio padrão (DP) para variáveis quantitativas e utilizado o teste t de Student para comparação entre duas ou mais médias, em dados de distribuição normal. Para cruzamento entre variáveis categóricas, a técnica estatística usada para análise foi as tabelas cruzadas com teste do qui-quadrado. Quando os resultados esperados foram menores do que cinco para a hipótese nula, foi utilizado o teste Exato de Fisher na comparação de duas variáveis ou a razão da máxima verossimilhança caso a variável de exposição admitisse mais de duas categorias.

Em caso de distribuição não-normal das variáveis contínuas, foi utilizado o teste não-paramétrico de Mann-Whitney. Foram consideradas significativas as associações com valor $p < 0,05$.

3.6 COMITÊ DE ÉTICA:

Este estudo foi submetido ao comitê de ética do Centro Biomédico da Universidade Federal do Espírito Santo vinculado à Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP e aprovado. Após explicação detalhada do estudo, os pacientes assinaram um termo de consentimento livre e informado, que consta no **anexo III**, aprovado pela Comissão de Ética Médica da Instituição.

4 RESULTADOS

4.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS PACIENTES:

Foram avaliados 127 indivíduos atendidos na enfermaria de Gastroenterologia e nos ambulatorios de Fígado e de Álcool do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes, da Universidade Federal do Espírito Santo, do estado do Espírito Santo, Brasil. Dos 127 pacientes, 87 (68,5%) eram portadores de cirrose hepática e 40 (31,5%) não eram portadores de cirrose hepática, considerados como controles. Posteriormente, para melhor análise, dividimos o grupo de cirróticos em portadores de EH franca que compreendia 16 pacientes (18,4%) e não portadores de EH franca que compreendia 71(81,6%) indivíduos.

Tabela 1:Caracterização dos cirróticos e não-cirróticos

Variáveis	Cirróticos		Não-cirróticos		p-valor
	n=87		n=40		
Sexo					
Masculino	68	(78%)	32	(80%)	0,814
Feminino	19	(22%)	8	(20%)	
Faixa etária					
50 anos ou mais	69	(79%)	20	(50%)	0,001
Abaixo de 50 anos	18	(21%)	20	(50%)	
Cor					
Branca	53	(61%)	28	(70%)	0,575
Parda	30	(34,5%)	11	(27,5%)	
Preta	4	(5%)	1	(2,5%)	
Estado Civil					
Solteiro	14	(16%)	7	(17,5%)	0,246
União estável	61	(70%)	25	(62,5%)	
Separado	6	(7%)	7	(17,5%)	
Viúvo	6	(7%)	1	(2,5%)	
Escolaridade					
Nenhuma	5	(6%)	3	(7,5%)	0,577
De 1 a 3 anos	15	(17%)	3	(7,5%)	
De 4 a 7 anos	33	(38%)	18	(45%)	
De 8 a 11 anos	28	(32%)	12	(30%)	
12 anos ou mais	6	(7%)	4	(10%)	
Escolaridade categorizada					
Acima de 3 anos	67	(77%)	34	(85%)	0,300
Abaixo ou igual a 3 anos	20	(23%)	6	(15%)	

Segundo informações obtidas na coleta de dados, os pacientes portadores de cirrose hepática são na maioria residentes na região metropolitana de Vitória. Como podemos observar na Tabela 1 a maioria apresentou mais de 50 anos de idade, eram do sexo masculino, em união estável e com mais de 3 anos de escolaridade. Já os pacientes não cirróticos, observamos na coleta de dados, que são na maioria residentes de Cariacica. Na Tabela 1 podemos observar que são do sexo masculino,

em união estável e com mais de 3 anos de escolaridade. Quanto à idade, 50% dos não-cirróticos apresentaram idade maior que 50 anos.

Tabela 2: Comparação entre as causas de cirrose e as doenças de base dos não-portadores de cirrose hepática

Variáveis	Cirróticos		Não-cirróticos		p-valor
	n= 87		n= 40		
Alcoolismo					
Sim	57	(65,5%)	29	(72,5%)	0,434
Não	30	(34,5%)	11	(27,5%)	
HBSAG					
Positivo	14	(16%)	7	(17,5%)	0,864
Negativo	72	(84%)	33	(82,5%)	
ANTI-HCV					
Positivo	22	(25,6%)	7	(17,5%)	0,316
Negativo	64	(74%)	33	(82,5%)	
NASH/Diabetes					
Sim	22	(25%)	2	(5%)	0,007
Não	65	(75%)	38	(95%)	

Podemos observar na Tabela 2 que não houve diferença de etiologia de cirrose hepática e as doenças de base dos controles não-cirróticos, exceto na presença de diabetes que se mostrou mais frequente entre os cirróticos do que entre os não cirróticos.

Entre os pacientes cirróticos e não-cirróticos foi observado diferença quanto à idade, uma vez que os cirróticos apresentaram média de idade de 55,7 anos e mediana de 56 anos enquanto os não-cirróticos apresentaram média de idade de 48,93 anos e mediana de 50 anos ($p=0,004$). Enquanto na variável tempo de abstinência os cirróticos apresentaram maiores períodos de abstenção do álcool, a média de abstinência entre os cirróticos foi de 1545 dias e mediana de 2016 dias e a média entre os não-cirróticos foi de 444 dias e a mediana de 872 dias ($p=0,001$).

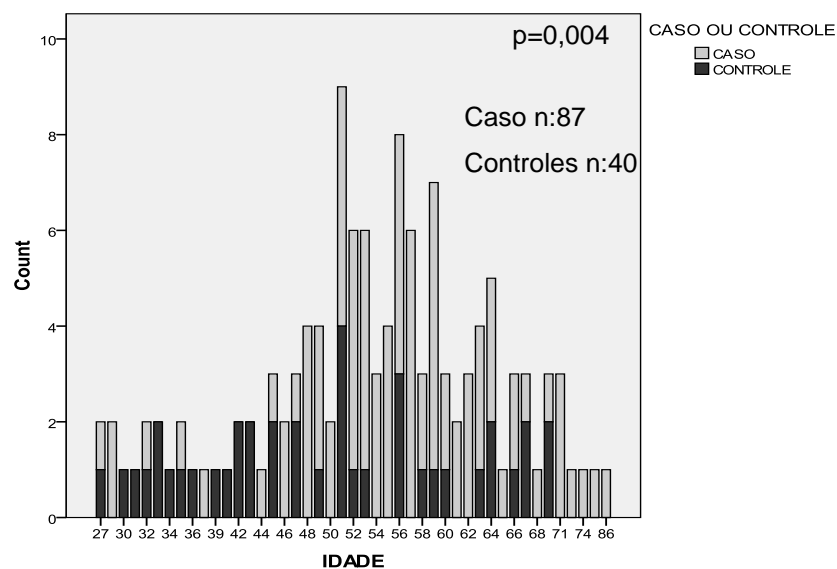


Gráfico 1: Distribuição da idade dos casos (cirróticos) n: 87 e controles (não-cirróticos) n: 40, (Teste de Mann-Whitney).

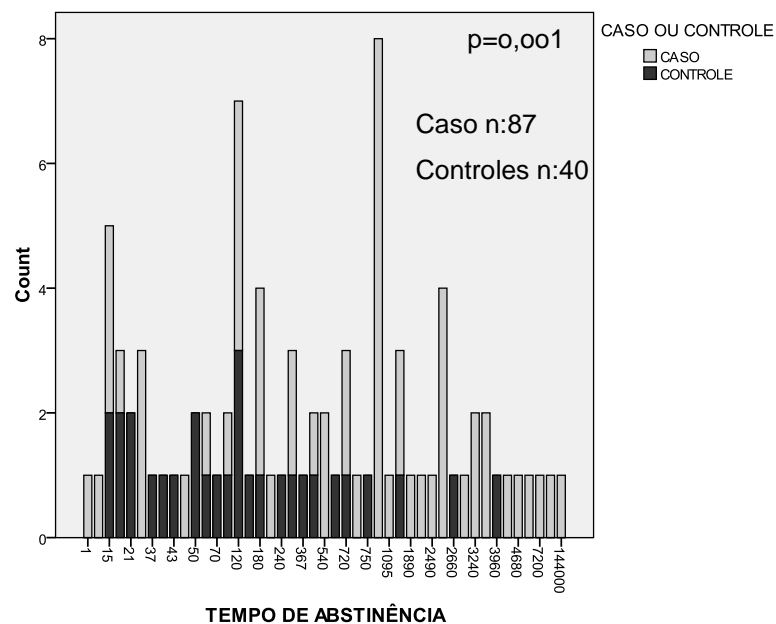


Gráfico 2: Distribuição do tempo de abstinência em dias dos casos (cirróticos) n: 87 e controles (não-cirróticos) n: 40 (Teste de Mann-Whitney).

4.2 COMPARAÇÃO QUANTO A PONTUAÇÃO DO FAB E DOS SUBTESTES DO FAB:

Os indivíduos cirróticos apresentaram pontuação do FAB e dos subtestes do FAB menores do que os controles não portadores de cirrose hepática. Obtivemos diferença estatisticamente significativa na pontuação do FAB e na pontuação do subteste GO-NO-GO ($p < 0,05$). Os pacientes cirróticos apresentaram uma pontuação média no FAB de 10,6 pontos, $DP \pm 3,67$ e mediana de 11 pontos, enquanto os pacientes não cirróticos apresentaram média de pontuação no FAB de 12,5 pontos, $DP \pm 2,72$ e mediana 12,5 pontos ($p = 0,015$), (Gráfico 3).

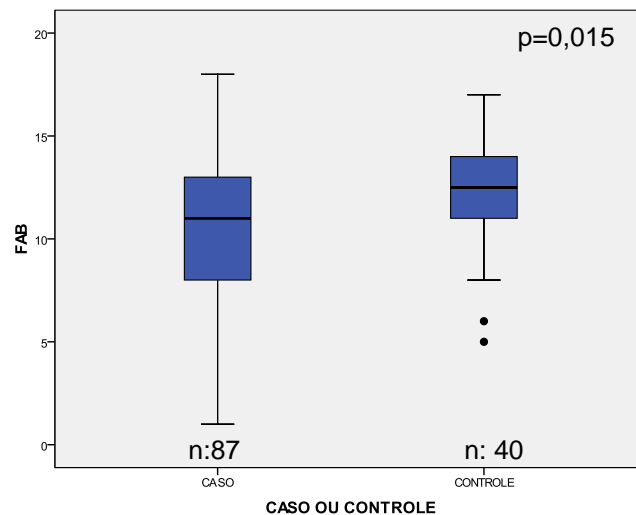


Gráfico 3: Mediana e intervalo interquartil da pontuação total do FAB no grupo controle (não-cirróticos) n: 40 e no grupo caso (cirróticos) n: 87 (Teste de Mann-Whitney).

No subteste GO-NO-GO os cirróticos apresentaram pontuação média de 1,61 pontos, $DP \pm 0,98$ e mediana de 2,0 pontos, enquanto os não cirróticos apresentaram pontuação média de 2,2 pontos, $DP \pm 0,85$ e mediana de 2,0 pontos ($p=0,002$), (Gráfico 4). Entretanto, apesar da pontuação obtida nos subtestes Semelhanças, Fluência verbal, Sequência motora, Instruções conflitantes e Automatismo terem sido menores entre os casos (cirróticos) do que nos controles, esta diferença não mostrou significância estatística ($p > 0,05$).

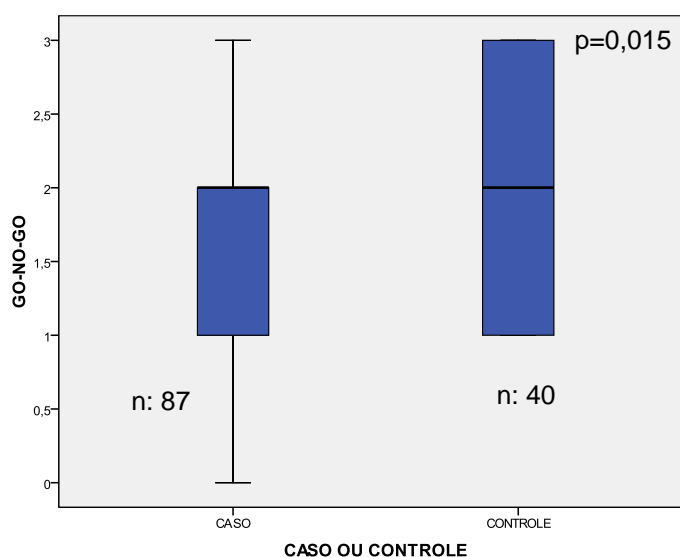


Gráfico 4: Mediana e intervalo interquartil da pontuação do subteste do FAB GO-NO-GO no grupo controle (não-cirróticos) n: 40 e no grupo caso (cirróticos) n: 87 (Teste de Mann-Whitney).

Para comparar as pontuações do FAB com as variáveis categóricas dicotômicas, foi optado por categorizar o FAB em FAB Alto e FAB Baixo. O valor de FAB alto, que consiste em pontuação de FAB maior que 11 pontos, e de FAB Baixo, que consiste em pontuação do FAB menor ou igual a 11 pontos, foi determinado a partir da mediana do FAB observada entre os pacientes portadores de cirrose hepática. Pela mesma razão, categorizamos também os subtestes do FAB. Para definir o valor das categorias, observamos que no subteste Semelhança foi obtida a menor mediana de valor igual a um; dessa forma, optou-se por categorizar os subtestes em categorias menor ou igual a um e maior que um.

Foi observado que os pacientes avaliados, tanto os cirróticos quanto os não cirróticos, com mais de 50 anos e com escolaridade menor que 3 anos, apresentaram maior percentual de FAB Baixo, mostrando que a idade ($p=0,000$) e a escolaridade ($p=0,016$) dos pacientes interferiram na pontuação do FAB (Gráfico 5 A e B).

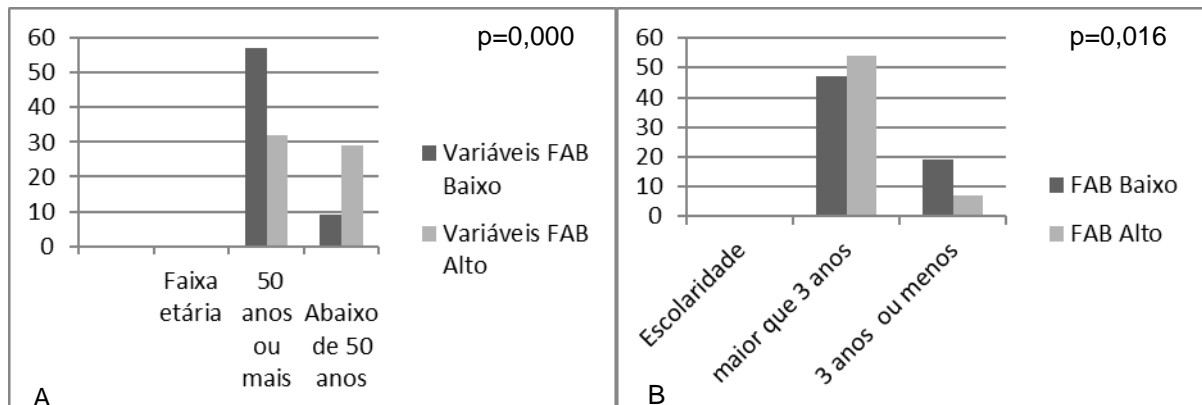


Gráfico 5: Distribuição do FAB categorizado comparado à faixa etária (5A) e à escolaridade (5B) (Teste exato de Fisher).

Não foi observada associação entre baixa escolaridade ($p=0,117$) e idade maior que 50 anos ($p=1,0$) com a categoria Semelhança menor ou igual a um (Teste exato de Fisher).

No subteste Fluência verbal, foi observado que os pacientes avaliados, tanto cirróticos como os não cirróticos, com mais de 50 anos apresentaram maior percentual de ter escore menor que um ($p=0,000$) e os pacientes avaliados com escolaridade maior que 3 anos ($p=0,017$) apresentaram maior percentual de ter escore maior que um, estas diferenças mostraram significância estatística ($p<0,05$) (Gráfico 6A e B).

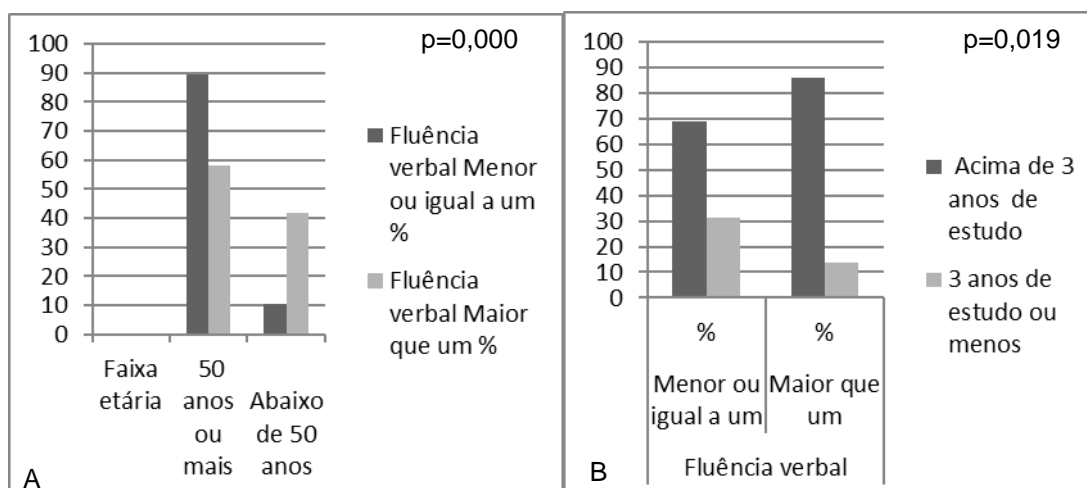


Gráfico 6 :Distribuição do subteste Fluência verbal categorizado comparado à faixa etária (6A) e à escolaridade (6B) do grupo avaliado (Teste exato de Fisher).

No subteste Sequência motora foi observado que os pacientes avaliados, tanto cirróticos quanto não cirróticos, com mais de 50 anos apresentaram maior percentual de ter escore menor que um ($p=0,007$) e os pacientes avaliados com escolaridade maior que 3 anos apresentaram maior percentual de ter escore maior que um ($p=0,045$); estas diferenças mostraram significância estatística ($p<0,05$) (Gráfico 7A e B).

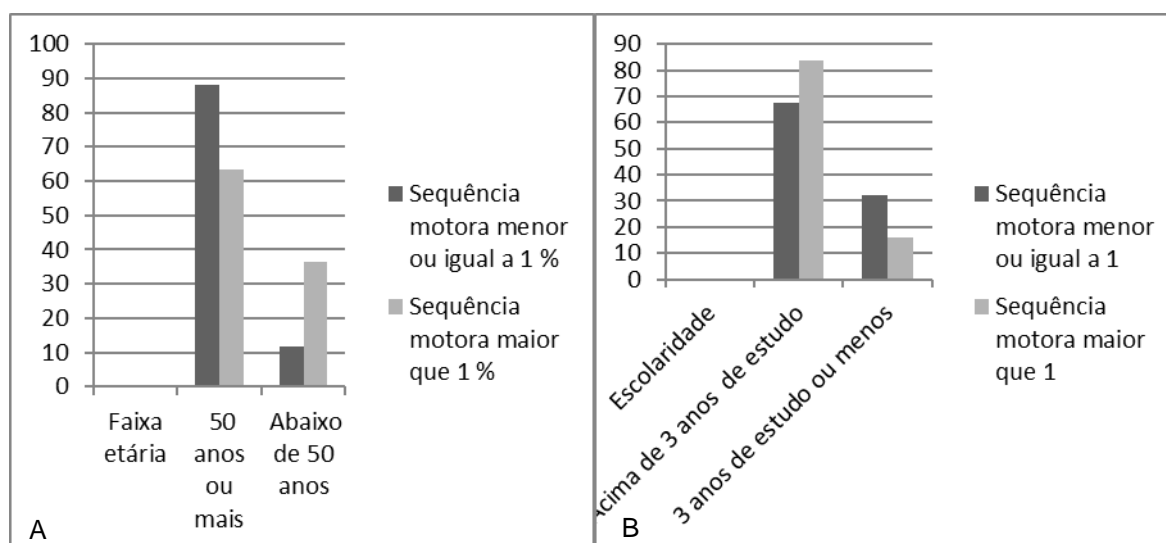


Gráfico 7: Distribuição do subteste Sequência motora categorizado comparado à faixa etária (7A) e à escolaridade (7B) do grupo avaliado de 127 pacientes (Teste exato de Fisher).

Foi observado influência da escolaridade e da idade dos pacientes, tanto em cirróticos como em não cirróticos, no desempenho do subteste Instruções conflitantes. Os pacientes avaliados com mais de 50 anos ($p=0,05$) e com escolaridade menor que 3 anos ($p=0,004$) apresentaram maior percentual de Instruções conflitantes menor ou igual a um (Gráfico 8 A e B).

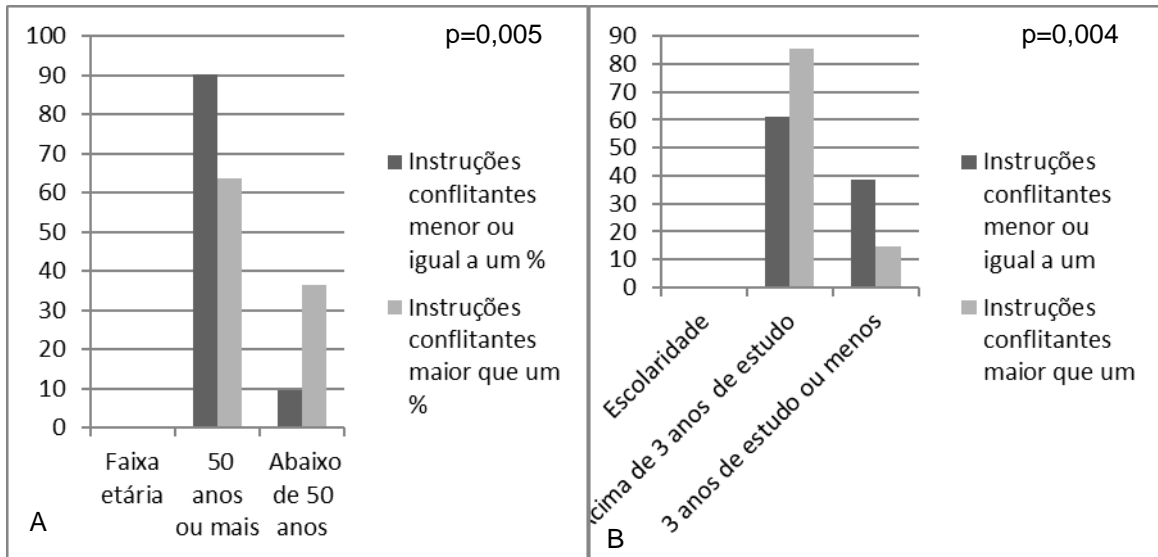


Gráfico 8: Distribuição do subteste Instruções conflitantes categorizado comparado à faixa etária (08A) e à escolaridade do grupo avaliado de 127 pacientes (08B) (Teste exato de Fisher).

Foi observado que os pacientes avaliados com escolaridade maior que 3 anos ($p=0,008$) apresentaram maior percentual de GO-NO-GO categorizado maior que um (Gráfico 09 A). Enquanto não foi observado correlação entre faixa etária e o subteste GO-NO-GO categorizado menor ou igual a um ($p=0,103$) (Gráfico 9 A e B) (Teste exato de Fisher).

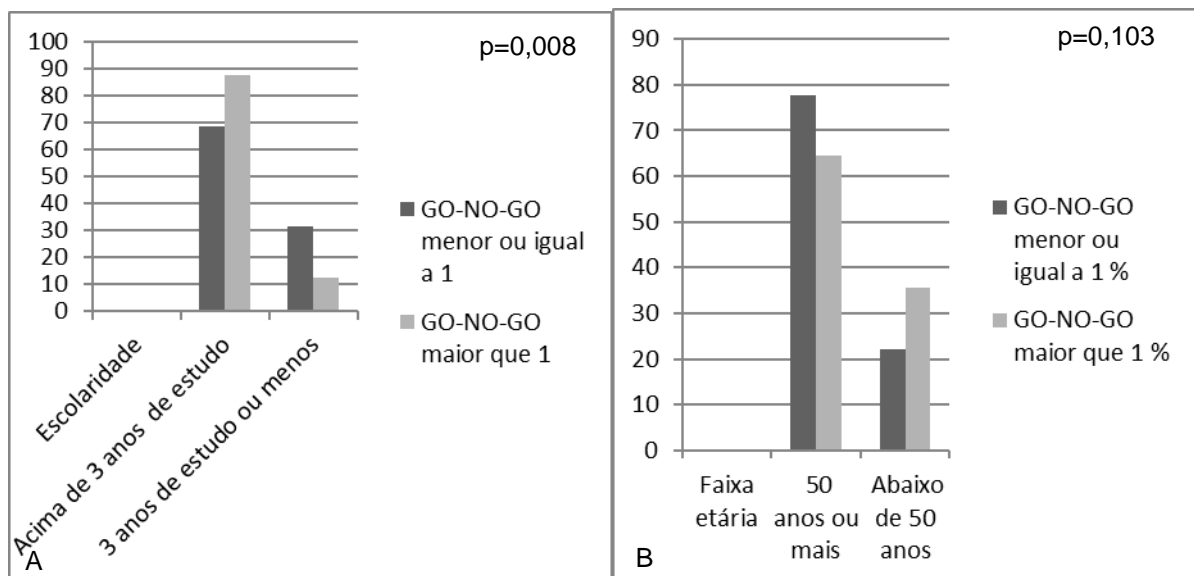


Gráfico 9: Distribuição do subteste GO-NO-GO categorizado comparado à faixa etária (09 A) e à escolaridade (09 B) do grupo avaliado de 127 pacientes (Teste exato de Fisher).

Enquanto a faixa etária e a escolaridade não influenciaram nos resultados do subteste Automatismo ($p=0,763$) (Teste exato de Fisher).

4.3 COMPARAÇÃO DA PONTUAÇÃO DO FAB E DOS SUBTESTES DO FAB ENTRE OS PACIENTES PORTADORES DE CIRROSE HEPÁTICA:

Os pacientes portadores de cirrose hepática com faixa etária maior que 50 anos apresentaram maior percentual de FAB Baixo ($p=0,027$) e os cirróticos com menos de 3 anos de estudo apresentaram maior percentual de FAB Baixo ($p=0,015$), esta diferença mostrou significância estatística ($p<0,05$), conforme ocorreu também em não cirróticos (Gráfico 10).

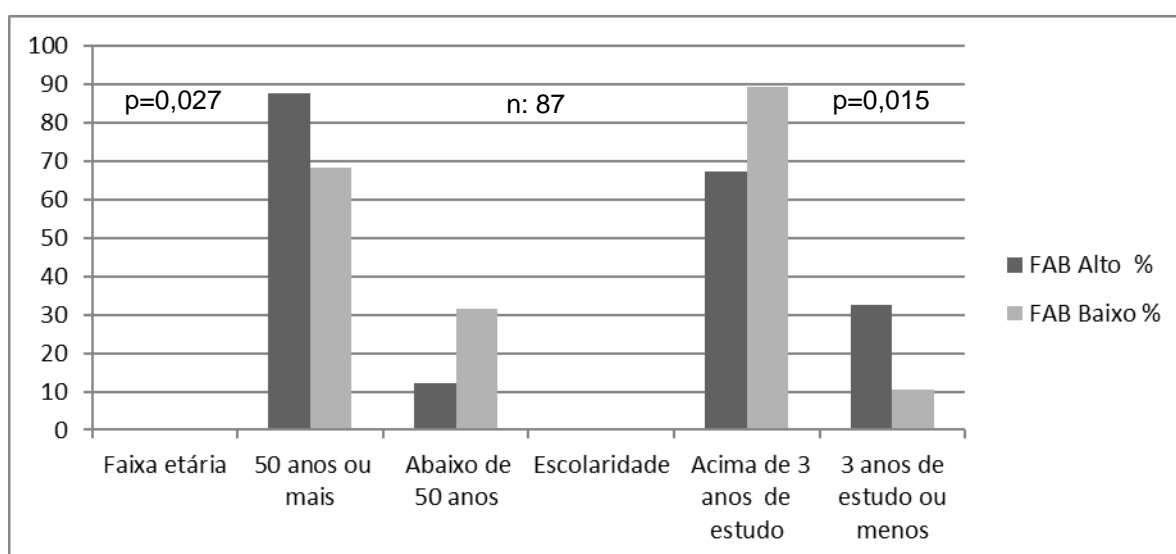


Gráfico 10: Distribuição da porcentagem do FAB categorizado em FAB Alto e FAB Baixo comparado os cirróticos quanto à faixa etária e à escolaridade (Teste exato de Fisher).

Entre os pacientes portadores de cirrose hepática, não foi detectado diferença na pontuação do FAB dependente das causas de cirrose avaliadas. Não foi observado correlação entre alcoolismo ($p=0,616$), HBSAG positivo ($p=0,564$), Anti-HCV positivo ($p=0,078$) e *NASH* ($p=0,846$) e a pontuação do FAB. Ou seja, a pontuação do FAB foi independente da doença de base causadora da cirrose hepática (Gráfico 11).

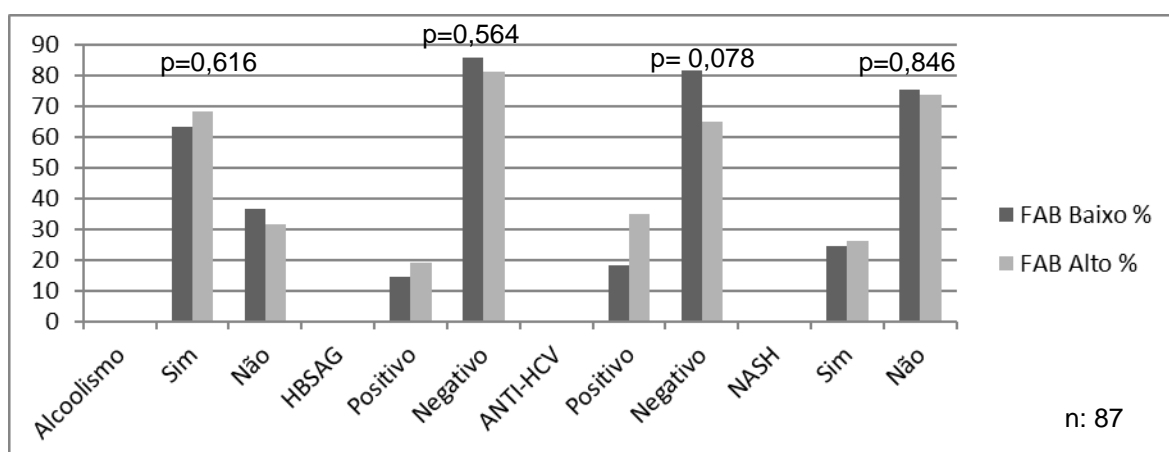


Gráfico 11: Distribuição da porcentagem do FAB categorizado em FAB Alto e FAB Baixo comparando os cirróticos quanto à etiologia da cirrose hepática (Teste exato de Fisher).

Entre os pacientes portadores de cirrose hepática a presença de ascite, uma complicação da cirrose hepática, influenciou em pontuações menores de FAB, esta diferença mostrou significância estatística ($p=0,034$). Entretanto, as demais complicações de cirrose hepática como hemorragia digestiva alta ($p=0,752$), Child C ($p=0,410$) e comorbidades como quadro infeccioso vigente ($p=0,461$), não mostraram influência sobre a pontuação do FAB total (Gráfico 12).

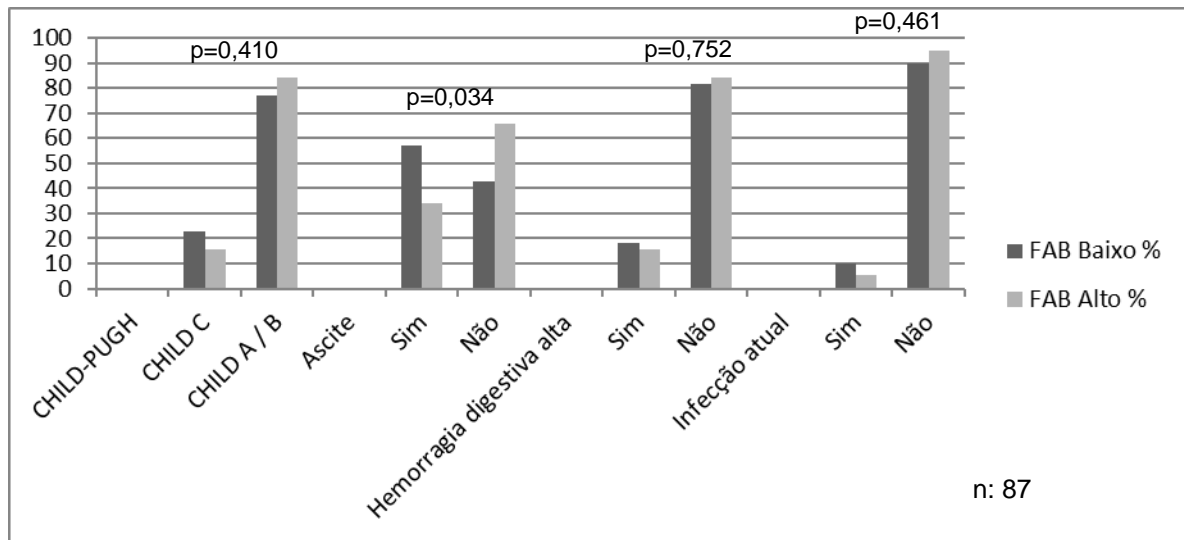


Gráfico 12: Distribuição da porcentagem do FAB categorizado em FAB Alto e FAB Baixo comparando os cirróticos quanto às complicações de cirrose hepática e comorbidades (Teste exato de Fisher).

Não foi observado significância estatística entre Child-Pugh dos cirróticos do grupo, com a pontuação do FAB categorizado. Não houve correlação entre Child C e FAB Baixo ($p=0,410$) (Gráfico 13).

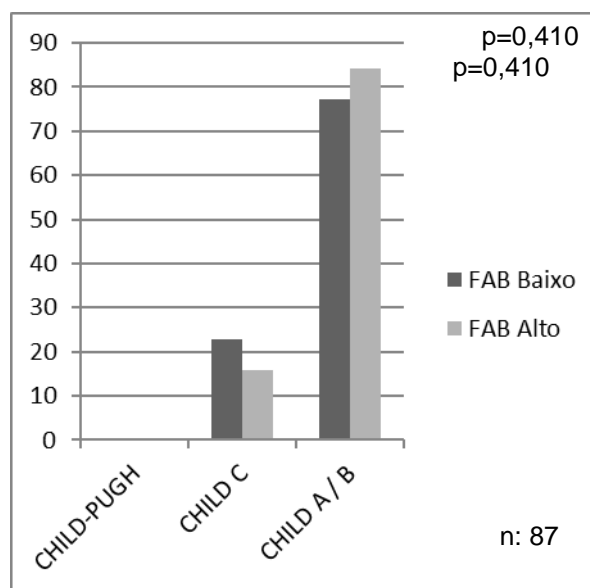


Gráfico 13: Distribuição do FAB categorizado comparado ao Child-Pugh dos pacientes cirróticos (Teste exato de Fisher).

A classificação de Child-Pugh influencia o desempenho dos cirróticos avaliados no subteste Automatismo categorizado, os indivíduos classificados como Child C apresentaram pior desempenho neste teste, esta diferença mostrou significância estatística ($p=0,018$) (Gráfico 14).

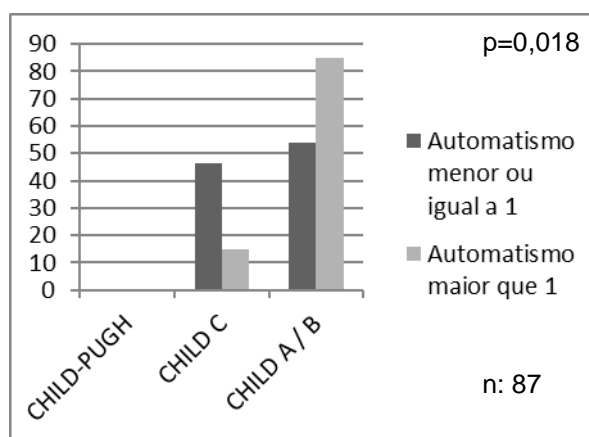


Gráfico 14: Distribuição do subteste Automatismo categorizado comparado ao Child-Pugh dos cirróticos do grupo avaliado (Teste exato de Fisher).

Além disso, foi observado influência da classificação de Child-Pugh dos pacientes no desempenho do subteste GO-NO-GO categorizado. A classificação Child C está associada a maior percentual de GO-NO-GO categorizado menor ou igual a um ($p=0,011$) (Gráfico 15).

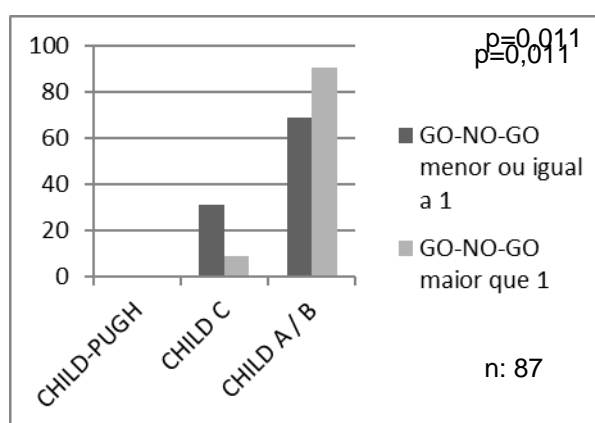


Gráfico 15: Distribuição do subteste GO-NO-GO categorizado comparado ao Child-Pugh dos cirróticos do grupo avaliado (Teste exato de Fisher).

Não foi observado, entre os cirróticos do grupo, correlação entre a classificação de Child-Pugh com a pontuação dos subtestes Semelhança ($p=0,122$), Fluência verbal ($p=0,613$), Sequência motora ($p=0,612$) e Instruções conflitantes ($p=0,612$) (Teste exato de Fisher).

4.4 COMPARAÇÃO DA PONTUAÇÃO DO FAB E DOS SUBTESTES DO FAB ENTRE CIRRÓTICOS PORTADORES E NÃO PORTADORES DE ENCEFALOPATIA HEPÁTICA FRANCA:

Dentre os cirróticos portadores de encefalopatia hepática franca não foi encontrado um maior percentual de FAB Baixo ($p=0,095$) (Gráfico 16).

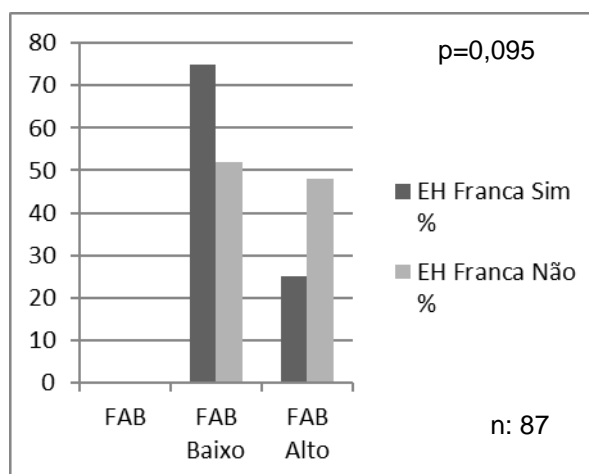


Gráfico 16: Distribuição da porcentagem do FAB categorizado em FAB Alto e FAB Baixo, comparando a pontuação dos cirróticos portadores e não-portadores de EH franca (Teste exato de Fisher).

Dentre os cirróticos portadores de encefalopatia hepática franca foi encontrado um maior percentual de ter um escore menor ou igual a um nos subtestes Sequência motora ($p=0,006$) e GO-NO-GO ($p=0,024$), esta diferença mostrou significância estatística ($p<0,05$) (Gráfico 17).

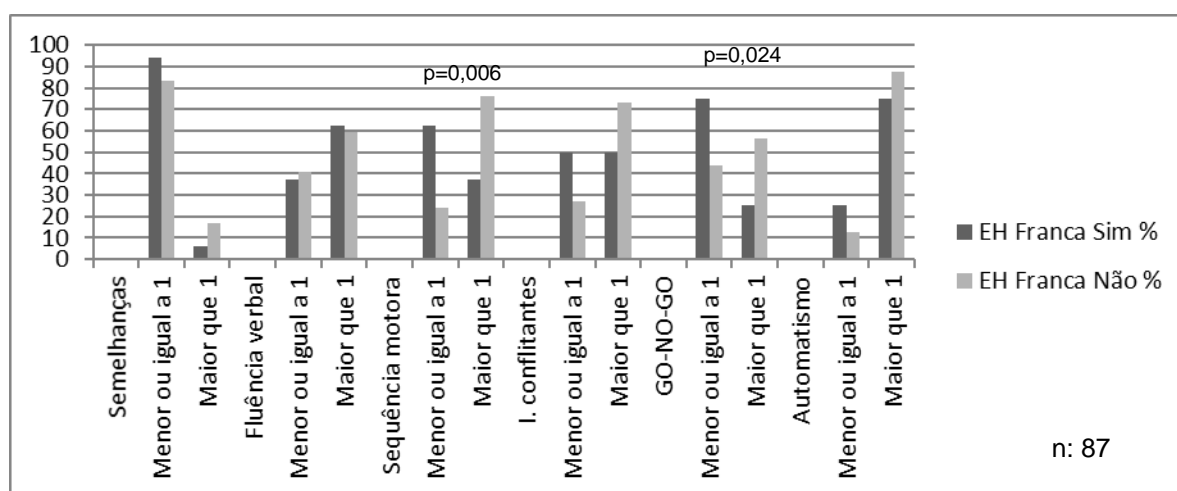


Gráfico 17: Distribuição da porcentagem dos subtestes do FAB, categorizados em escores maior que um e menor ou igual a um, comparando a pontuação dos cirróticos portadores e não-portadores de EH franca (Teste exato de Fisher).

Quando se calcula a média e mediana, a avaliação do FAB mostrou que os cirróticos portadores de EH franca obtiveram uma média de 8,25 pontos ($DP \pm 4,55$) do total de 18 pontos possíveis, com mediana de 7,5 pontos, em comparação com os cirróticos não portadores de EH franca que obtiveram pontuação superior, em média

11,14 pontos ($DP \pm 3,25$) e mediana de 11 pontos. A mediana de pontuação obtida pelo grupo de cirróticos portadores de EH franca foi significativamente menor ($p=0,027$) comparado ao grupo de cirróticos não portadores de EH franca (Gráfico 18).

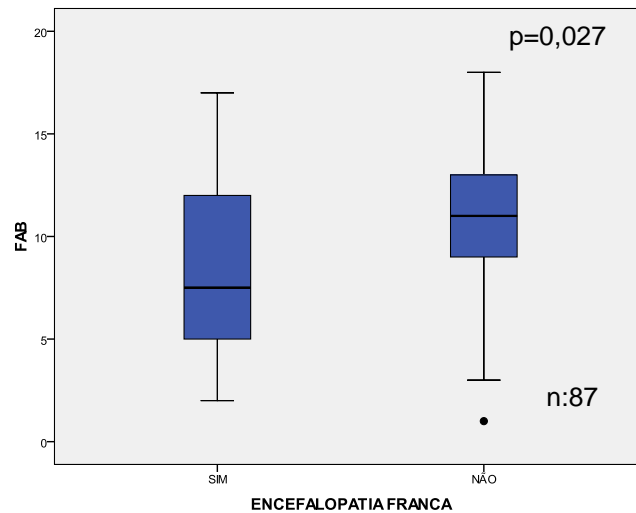


Gráfico 18: Mediana e intervalo interquartil da pontuação total do FAB no grupo de cirróticos com EH franca e no grupo de cirróticos sem EH franca (Teste t de student).

Quanto aos subtestes do FAB, os cirróticos portadores de EH franca tiveram pior desempenho nos subtestes Sequência motora com média de pontuação 1,25 pontos ($DP \pm 1,13$) e mediana de 1,0 ponto ($p=0,002$), Instruções conflitantes com média de pontuação 1,56 pontos ($DP \pm 1,21$) e mediana de 1,5 pontos ($p=0,013$), além de GO-NO-GO com média de pontuação 1,13 pontos ($DP \pm 1,09$) e mediana de 1,0 ponto ($p=0,027$). As medianas de pontuação obtidas nestes subtestes pelos cirróticos portadores de EH franca foi significativamente menor comparado aos cirróticos não portadores de EH franca (Gráfico 19).

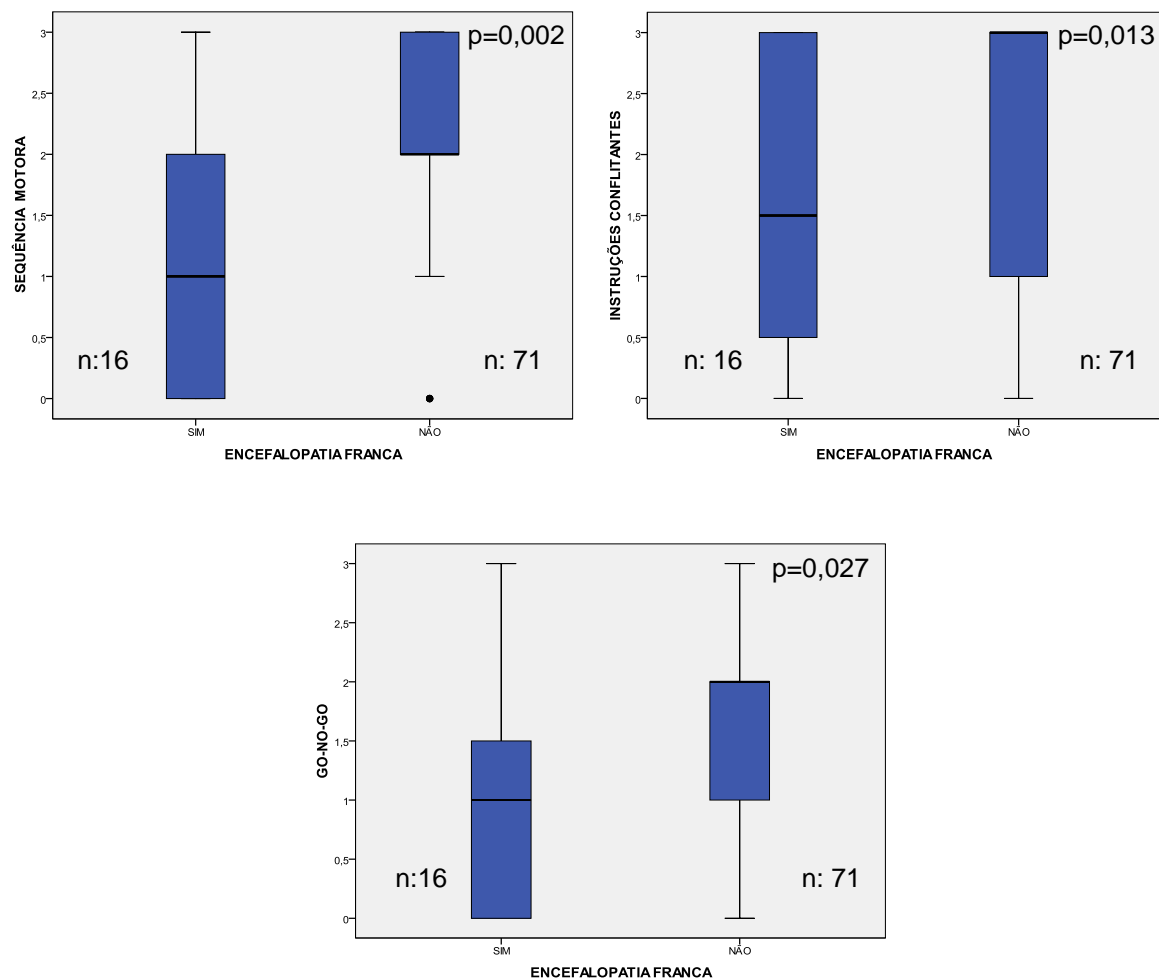


Gráfico 19: Mediana e intervalo interquartil da pontuação total dos subtestes do FAB: Sequência motora, Instruções conflitantes e GO-NO-GO entre cirróticos portadores de EH franca e cirróticos não portadores de EH franca (Teste de Mann-Whitney).

Não foi observado menores pontuações entre os cirróticos portadores de EH comparado aos cirróticos não portadores de EH franca, nos subtestes Semelhanças ($p=0,333$), Fluência verbal ($p=0,936$) e Automatismo ($p=0,095$).

6.5 COMPARAÇÃO DA PONTUAÇÃO DO FAB E DOS SUBTESTES DO FAB ENTRE CIRRÓTICOS NÃO PORTADORES DE ENCEFALOPATIA HEPÁTICA FRANCA E NÃO CIRRÓTICOS:

Ao realizar uma nova análise do desempenho apenas dos cirróticos não portadores de EH franca comparado ao dos controles, não cirróticos, podemos observar que a pontuação do FAB é menor entre os cirróticos não portadores de EH franca com média de 11,14 pontos ($DP \pm 3,25$) e mediana de 11 pontos do que entre os não cirróticos média de 12,25 pontos ($DP \pm 2,72$) e mediana de 12,5 pontos, porém não de forma estatisticamente significativa ($p=0,067$) (Gráfico 20).

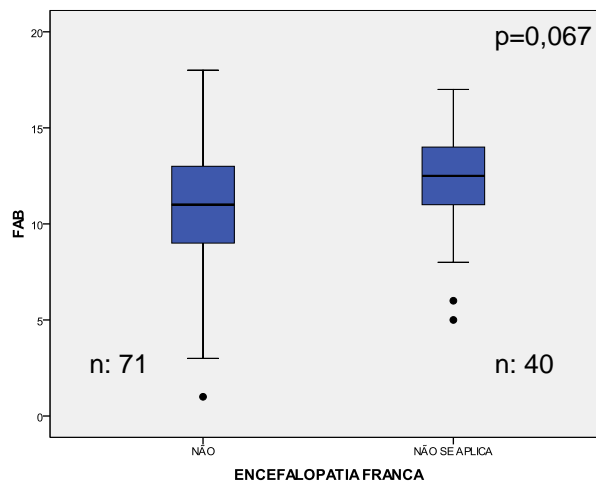


Gráfico 20: Mediana e intervalo interquartil da pontuação total do FAB no grupo de cirróticos não portadores de EH franca e no grupo controle (não cirróticos) (Teste de Mann Whitney).

Também observamos diferença estatisticamente significativa, no subteste GO-NO-GO, comparando-se apenas cirróticos não portadores de EH franca com os controles não cirróticos. Foi observado menores pontuações no subteste GO-NO-GO entre os cirróticos não portadores de EH franca com média de 1,72 pontos ($DP \pm 0,93$) e mediana de 2,0 pontos do que nos controles que obtiveram média de 2,2 pontos ($DP \pm 0,85$) e mediana de 2,0 pontos ($p=0,011$). (Gráfico 21)

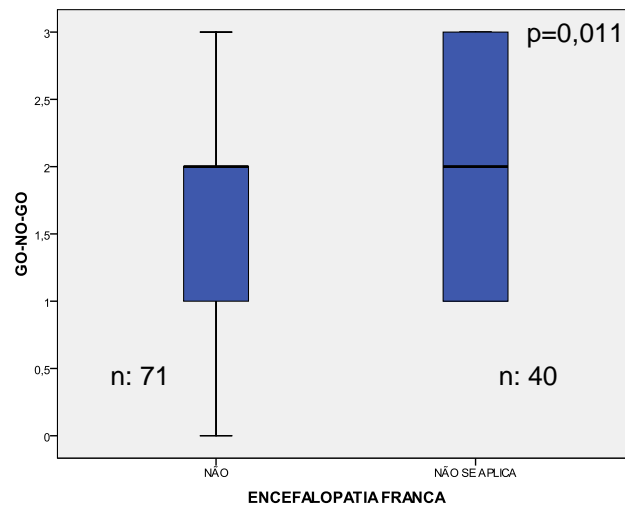


Gráfico 21: Mediana e intervalo interquartil da pontuação do subteste do FAB GO-NO-GO no grupo de cirróticos não portadores de EH franca e no grupo controle (não cirróticos) (Teste de Mann-Whitney).

Não foi observada associação entre as pontuações dos subtestes do FAB Semelhanças ($p=0,409$), Fluência verbal ($p=0,564$), Sequência motora ($p=0,457$), Instruções conflitantes ($p=0,340$) e Automatismo ($p=0,765$) e os cirróticos não portadores de EH franca (Teste de Mann-Whitney).

5 DISCUSSÃO

Os estudos demonstram que a EHM causa anormalidades na atenção, na interação social, no comportamento, na qualidade do sono, que prejudicam a execução das atividades do cotidiano pelo indivíduo. A interferência em atividades mais complexas como a capacidade de dirigir, planejar uma viagem, impede uma qualidade de vida plena (DHIMAN et al., 2010), assim como pode levar a risco de acidentes para o paciente e para a sociedade. Apesar de haver alguns requisitos práticos para diagnóstico de EHM, ainda não há consenso sobre como a EHM deve ser diagnosticada (POH e CHANG, 2012 e FERENCI et al., 2002). Tradicionalmente o diagnóstico de EHM tem sido realizado por métodos de detecção de disfunção neurológica, demonstrada por testes neurofisiológicos e/ou neuropsicológicos (CÓRDOBA, 2011).

O presente estudo aplicou o *Frontal Assesment Battery (FAB)*, elaborado por Dubois et. al (2000), método útil para avaliar a presença e a gravidade das síndromes disexecutivas, que afetam a cognição e o comportamento motor (MOORHOUSE et al., 2009) para avaliação de pacientes portadores de cirrose hepática e não portadores de cirrose hepática.

5.1 LIMITAÇÕES DO ESTUDO:

A amostra utilizada para a realização da pesquisa foi de conveniência, realizando o atendimento naqueles pacientes que compareciam para consulta e aceitavam participar do estudo. Por isso, não houve pareamento da faixa etária entre os pacientes do grupo de cirróticos e não cirróticos. Foi observado maior faixa etária entre cirróticos e do que não cirróticos o que pode ter influenciado a diferença observada na pontuação do FAB. Novos estudos devem ser planejados para avaliar separadamente grupos pareados de acordo com a faixa etária e avaliar se a diferença da pontuação do FAB entre cirróticos e não cirróticos persiste.

Entre os indivíduos cirróticos, havia indivíduos portadores de EH franca que apresentaram pontuações de FAB e de seus subtestes muito menores do que os não portadores de EH franca, o que pode ter influenciado no resultado final de diferença das pontuações entre cirróticos e não cirróticos. Novos estudos em que indivíduos com encefalopatia hepática franca sejam excluídos do grupo de cirróticos devem ser realizados.

Para reduzir este viés, foram analisados os pacientes sem EH e comparado aos controles. Nesta análise o FAB foi menor nos pacientes cirróticos sem EH, porém não houve diferença estatística, talvez devido ao pequeno número de pacientes. Os estudos com maior número de pacientes poderá demonstrar esta observação.

Não foram comparadas as pontuações do FAB com valores de referência de normalidade, pois ainda não há estudos sobre valores de normalidade do FAB em portadores de cirrose hepática sem EH; porém, o grupo controle foi planejado para minorar a influência dos fatores etiológicos da cirrose hepática nos resultados do FAB.

5.2 DADOS DEMOGRÁFICOS E SOCIAIS:

Gonçalves (2013) fez um estudo com amostra proveniente do HUCAM em que apresentou predominância de sexo masculino, de faixa etária maior que 50 anos, de cor branca, semelhantes aos encontrados neste estudo. Também apresentamos concordância com este estudo em relação às causas da cirrose hepática, dentre as quais o alcoolismo foi a mais frequente, seguida de infecção pelo vírus da hepatite C e, posteriormente, pela infecção pelo vírus da hepatite B. Entretanto, apresentamos maior frequência de cirróticos por esteato-hepatite não alcoólica, com frequência semelhante à da cirrose por hepatite C crônica.

5.3 COMPARAÇÃO DO FAB E DE SEUS SUBTESTES ENTRE CIRRÓTICOS E NÃO CIRRÓTICOS:

Não há ainda na literatura, uma investigação das funções executivas frontais em pacientes cirróticos, por isso não temos um valor de referência de normalidade para comparar a pontuação de pacientes portadores de cirrose hepática e não cirróticos. Este estudo caso controle aplicou o FAB em pacientes portadores e não portadores de cirrose hepática e encontrou que pacientes cirróticos apresentam pontuações de FAB com média de 10,6 pontos, menor do que a encontrada entre os pacientes não portadores de cirrose hepática, que apresentaram média de 12,25 pontos. Isto mostra que há uma diferença importante da performance do FAB entre os dois grupos. As menores pontuações do FAB entre os pacientes cirróticos podem ser atribuídas à presença da EHM, enfermidade subclínica, que acomete menos de 15% de cirróticos com classificação de Child-Pugh A e cerca de 50% de cirróticos Child-Pugh B ou C (ORTIZ, JACAS e CÓRDOBA, 2005). Estes resultados sugerem que o FAB, um teste de aplicação fácil e rápida, a beira-leito e até mesmo ambulatorial

(MOORHOUSE et al., 2009), pode ser útil como instrumento de triagem de EHM entre pacientes cirróticos avaliados em nossos ambulatórios e enfermarias.

Porém, não podemos deixar de observar que a idade e a escolaridade também influenciaram a pontuação do FAB, neste estudo. Indivíduos com menor escolaridade e maior idade apresentaram menores pontuações de FAB, independentemente da presença de cirrose hepática. Foi observado que o grupo de cirróticos não apresentou diferença do grupo de não cirróticos quanto à escolaridade. Entretanto, os cirróticos apresentaram maior faixa etária e idade do que os não portadores de cirrose hepática, o que pode ter influenciado na pontuação do FAB. Nos estudos existentes sobre o FAB, há divergências na literatura a respeito da influência da idade sobre a sua pontuação. Beato et. al (2007) mostraram a influência da escolaridade na pontuação do FAB em 48 idosos saudáveis, com média de idade de 69,3 anos; contudo, a idade não teve influência com significância estatística sobre a pontuação do FAB, na população estudada. Já no estudo de Dubois et. al (2000) os autores aplicaram o FAB a beira-leito em 121 pacientes com disfunções do lobo frontal e em 21 pacientes sadios e não encontraram associação com significância estatística entre a pontuação do FAB e a idade dos pacientes. Resultados discordantes do artigo de Benke, Karnere Delazer (2013), que aplicaram o FAB em 401 alemães, de 50 a 95 anos de idade, saudáveis, e demonstraram que o FAB pode ser influenciado tanto pela escolaridade quanto pela idade da população estudada. Da mesma forma, os resultados diferentes foram observados no artigo de lavarone et. al (2011), que aplicaram o FAB em 32 indivíduos com idade entre 85 a 97 anos e em 32 indivíduos entre 61 a 74 anos de idade. Estes autores também concluíram que a idade apresenta influência significativa na avaliação do FAB.

Não encontramos influência das variáveis sexo, raça e etiologia da doença hepática sobre a pontuação do FAB. É importante salientar que não houve diferença estatisticamente significativa entre cirróticos e não cirróticos quanto a influência de alcoolismo. Em relação ao tempo de abstinência alcoólica, os indivíduos cirróticos apresentaram maior tempo de abstinência do que os controles. No estudo de Zago-Gomes et. al (2008), foram demonstradas alterações em funções executivas em indivíduos alcoolistas incluindo alteração da função frontal, avaliada pelo FAB. Além disso, no estudo de Ihara, Berrios e London (2000), também foram observadas alterações nas funções executivas em alcoolistas, indicando alteração da função frontal, que demonstrou a ocorrência de uma síndrome disexecutiva em alcoolistas

sem déficit de memória, quando comparados a indivíduos normais. Portanto, neste estudo, a variável alcoolismo e tempo de abstinência não influenciaram a diferença de pontuação do FAB observada entre cirróticos e não cirróticos.

Entre os subtestes do FAB, o subteste GO-NO-GO, cuja alteração demonstra dificuldade de inibir respostas inapropriadas, devido a lesões na parte ventral do lobo frontal dos indivíduos (DUBOIS et al. 2000), apresentou diferença com significância estatística entre cirróticos e não cirróticos. Os pacientes cirróticos apresentaram pontuação no subteste GO-NO-GO com média de 1,61 pontos, menor que a dos pacientes não cirróticos, que apresentaram pontuação média de 2,2 pontos. Ao contrário do FAB, este subteste não foi influenciado pela variável idade, mas sim, pela escolaridade e pelo Child-Pugh. Há a possibilidade de que as menores pontuações no subteste GO-NO-GO sejam decorrentes das disfunções executivas causadas pela EHM (ORTIZ, JACAS E CÓRDOBA, 2005).

Não foram observadas diferenças entre as pontuações de pacientes cirróticos e não cirróticos nos demais subtestes como Semelhanças, Fluência verbal, Sequência motora, Instruções conflitantes e Automatismo. Outros achados foram as associações significativas dos subtestes Fluência verbal, Sequência motora, Instruções conflitantes com a faixa etária e a escolaridade, além de o subteste Automatismo ter mostrado associação com a classificação de Child-Pugh, enquanto o subteste Semelhanças não mostrou associação com idade, escolaridade ou Child-Pugh. Na literatura, o artigo de Beato et. al (2007) encontrou associação apenas entre os subtestes Semelhanças e Instruções conflitantes com a escolaridade.

5.4 COMPARAÇÃO DO FAB E DE SEUS SUBTESTES ENTRE CIRRÓTICOS PORTADORES E NÃO PORTADORES DE EH FRANCA:

A pontuação do FAB entre pacientes portadores de EH franca foi menor do que a dos pacientes cirróticos não portadores de EH franca. A média obtida entre os portadores de EH franca foi de 8,25 pontos enquanto a média dos cirróticos não portadores de EH franca foi o de 11,14 pontos. Esses resultados mostraram que as alterações psicomotoras características de EH franca (FERENCI et al., 2002) podem ser detectadas pelo FAB.

Nos subtestes do FAB, foram observadas menores pontuações no subteste Sequência motora, que indica lesões no lobo frontal que dificultam a organização temporal, manutenção e execução de ações sucessivas. Além disso, persistiram as

alterações já observadas no grupo de cirróticos com e sem EH franca no subteste GO-NO-GO. Esses resultados demonstraram a fusão das disfunções cognitivas da EH em sua fase subclínica inicial (DHIMAN et al., 2010), detectáveis pelo subteste GO-NO-GO, às alterações psicomotoras já detectáveis ao exame físico da EH franca (DHIMAN e CHAWLA, 2009), detectáveis pelo subteste Sequência motora.

Após essa análise, acredita-se que estudos adicionais são necessários para avaliar o FAB como um instrumento de triagem de EH franca, em todos os estágios de gravidade, mas com ênfase na prática clínica para auxiliar a avaliação do grau de I West Haven (FERENCI et al., 2002) e na EHM.

5.5 COMPARAÇÃO DO FAB E DE SEUS SUBTESTES ENTRE CIRRÓTICOS NÃO PORTADORES DE EH FRANCA E NÃO CIRRÓTICOS:

Para melhor análise do papel do FAB na triagem da EHM, optamos por avaliar os resultados comparando apenas os cirróticos não portadores de EH franca com os pacientes não cirróticos. A média entre os cirróticos não portadores de EHM foi de 11,14 pontos, valor inferior à média obtida entre os não cirróticos, que foi de 12,25 pontos. Apesar de neste estudo esta diferença não ter mostrado significância estatística neste estudo, pois apresentou $p=0,067$, este valor é muito próximo de 0,05; portanto seriam interessantes novos estudos com uma amostra maior para avaliar melhor esta diferença. Além disso, a pontuação do subteste GO-NO-GO foi menor entre os pacientes cirróticos sem EH franca (média de 1,72 pontos) do que entre os não cirróticos (média de 2,2 pontos) e esta diferença mostrou significância estatística. Poderíamos inferir que esta diferença possa ser devido à presença das disfunções executivas causadas pela EHM em alguns dos pacientes portadores de cirrose hepática sem manifestações clínicas de EH franca.

Até o momento, não há estudos que aplicaram o FAB em pacientes portadores de cirrose hepática ou portadores de suas complicações como encefalopatia hepática para avaliação de ponto de corte de normalidade, porém a diferença obtida entre a pontuação do FAB entre cirróticos e não cirróticos, entre encefalopatas e não encefalopatas, neste estudo, deve ser valorizada e devemos considerar a possibilidade de utilizar o FAB para rastreio de EHM e até mesmo, como auxiliar na detecção de EH franca, principalmente no grau I da classificação de West Haven (FERENCI et al., 2002).

6 CONCLUSÕES

O FAB é um teste fácil e rápido de ser aplicado, que pode ser empregado por clínicos treinados. Não há relato na literatura do FAB ser utilizado para avaliação de EHM e de EH.

O nosso trabalho demonstrou que o FAB se alterou em cirróticos portadores de EH e que um subteste do FAB, o GO-NO-GO, foi mais sensível para mostrar diferença estatisticamente significativa entre cirróticos não portadores de EH e pacientes não portadores de cirrose hepática. Portanto, o FAB se mostrou um teste promissor para triagem de EH e EHM tanto ambulatorialmente quanto a beira leito nas enfermarias. Sugerimos novos estudos envolvendo maior número de pacientes e que comparem o FAB com testes neuropsicométricos mais complexos para detecção de EHM, a fim de comprovar o papel do FAB como método de rastreio de EHM.

REFERÊNCIAS

- 1 AGUILAR, J.R. Encefalopatía hepática. **Medicine**. 2012;11: 652-659
- 2 AMODIO P.;MARCHETTI P.;PICCOLO F.D.;RIZZO C.;LEMMOLO R. M.;CAREGARO L.;GERUNDA G.;GATTA A. Study on the Sternberg paradigm in cirrhotic patients without overt hepatic. **Metab Brain Dis**. 1998;13: 159-172.
- 3 APPOLLONIO I, LEONE M, ISELLA V, PIAMARTA F, CONSOLI T, VILLA ML, FORAPANI E, RUSSO A, NICHELLI P. The Frontal Assessment Battery (FAB): normative values in an Italian population sample. **Neurol Sci**. 2005; 26:108–116.
- 4 BAJAJ J. S. The role of microbiota in hepatic encephalopathy. **Gut Microbes**. 2014; 5: 318-323.
- 5 BAJAJ J. Expanding the spectrum of hepatic encephalopathy. **American Association for the Study of Liver Diseases**. 2012; 169-75.
- 6 BAJAJ J. S.;SAEIAN K.;CHRISTENSEN K. M.;HAFEEZULLAH M.;VARMA R. R.;FRANCO J.;PLEUSS J. A.;KRAKOWER G.;HOFFMANN R. G.;BINION D. G. Probiotic yogurt for the treatment of minimal hepatic encephalopathy. **Am J Gastroenterol**. 2008; 103: 1707-1715.
- 7 BAJAJ J. S.; SAEIAN K.; CHRISTINE M. S.; MUHAMMAD H.; FRANCO J.; RAJIV R. V.; GIBSON D. P.; RAYMOND G. H.; STRAVITZ R. T.; HEUMAN D. M.; STERLING R. K.; SHIFFMAN M.; TOPAZ A.; BOYETT S.; BELL D.; SANYAL A. J. Minimal hepatic encephalopathy is associated with motor vehicle crashes: The reality beyond the driving test. **Hepatology**. 2009; 50: 1175-1183.
- 8 BAJAJ J. S.; SANYAL A. J.; BELL D.; GILLES H.; HEUMAN D. M. Predictors of the recurrence of hepatic encephalopathy in lactulose-treated patients. **Aliment Pharmacol Ther**. 2010; 31: 1012–1017.
- 9 BAJAJ J. S.;HEUMAN D. M.;WADE J. B.;GIBSON D. P.;SAEIAN K.;WEGELIN J. A.;HAFEEZULLAH M.;BELL D. E.;STERLING R. K.;STRAVITZ R. T.;FUCHS M.;LUKETIC V.;SANYAL A. J. Rifaximin improves driving simulator performance in a randomized trial of patients with minimal hepatic encephalopathy. **Gastroenterology**. 2011; 140: 478–487.
- 10 BAJAJ J.S.; PINKERTON S. D.; SANYAL A. J.; HEUMAN D. M. Diagnosis and treatment of minimal hepatic encephalopathy to prevent motor vehicle accidents: A cost-effectiveness analysis. **Hepatology**. 2012; 55: 1164-1171.
- 11 BASS M. N. Review article: the current pharmacological therapies for hepatic encephalopathy. **Aliment Pharmacol Ther**. 2006; 25: 23–31.
- 12 BEATO R. G.; NITRINIR; FORMIGONI A. P.; CARAMELLIP. Brazilian version of the Frontal Assessment Battery (FAB): preliminar data on administration to health elderly. **Dementia & Neuropsychologia**. 2007; 1: 59-65.
- 13 BEATO R, AMARAL-CARVALHO V, GUIMARAES H C, TUMAS V, SOUZA C P, OLIVEIRA G N, CARAMELLI P. Frontal assessment battery in a Brazilian sample of healthy controls: normative data. **Arq Neuropsiquiatr**. 2012; 70: 278–280.
- 14 BENKE T, KARNER E, DELAZER M, FAB-D: German version of the Frontal Assesment Battery. **Journal of Neurology**. 2013, 8: 2066-2072.

- 15 COHEN O.S., VAKIL E., TANNE D., MOLSHATZKI N., NITSAN Z., HASSIN-BAER S. The frontal assessment Battery as a tool for evaluation of frontal lobe dysfunction in patients with Parkinson disease. **J Geriatr Psychiatry Neurol.** 2012; 25: 71–77
- 16 CÓRDOBA J. New assessment of hepatic encephalopathy. **Journal of Hepatology.** 2011; 54: 1030–1040.
- 17 CÓRDOBA J.; HELLÍN- LOPES J.; PLANAS M.; SABIN P.; SANPEDRO F.; CASTRO F.; ESTEBAN R.; GUARDIA J. Normal protein diet for episodic hepatic encephalopathy: results of a randomized study. **J Hepatol.** 2004; 41: 38-43.
- 18 CÓRDOBA J.; RAGUER N.; FLAVII M.; VARGAS V.; JACAS C.; ALONSO J.; ROVIRA A. T2 Hyperintensity along the cortico-spinal tract in cirrhosis. Relates to functional abnormalities. **Hepatology.** 2003; 38: 1026-1033.
- 19 DANTAS-CORRÊA E. B. Encefalopatia hepática mínima: como diagnosticar? Há alternativas aos testes psicométricos no diagnóstico da EHM com acurácia suficiente para que possam ser recomendados? Disponível em <http://www.sbhepatologia.org.br/pdf/encefalopatia/d16>. Acessado dia: 04/05/2014.
- 20 DAS K.; SINGH P.; CHAWLA Y.; DUSEJA A.; DHIMAN R. K.; SURI S. Magnetic resonance imaging of brain in patients with cirrhotic and non-cirrhotic portal hypertension. **Dig Dis Sci.** 2008; 53: 2793–2798.
- 21 **DSM-IV – Critérios Diagnósticos do DSM-IV: referência rápida**, 4ª edição, Porto Alegre, Artes Médicas, 1995:124.
- 22 DHIMAN R. K.; CHAWLA K. Y. Minimal hepatic encephalopathy. **Indian J gastroenterol.** 2009; 28: 5-16.
- 23 DHIMAN R. K.; SARASWAT V. A.; SHARMA B. K.; SARIN S. K.; CHAWLA Y. K.; BUTTERWORTH R.; DUSEJA A.; AGGARWAL R.; AMARAPURKAR D.; SHARMA P.; MADAN K.; SHAN S.; SETH A. K.; GUPTA R. K.; KOSHY A.; RAI R. R.; DILAWARI J. B.; MISHRA S. P.; ACHARYA S. K. Minimal hepatic encephalopathy: Consensus statement of a working party of the Indian National Association for Study of the Liver. **Journal of Gastroenterology and Hepatology.** 2010; 25: 1029–1041.
- 24 DUBOIS B.; SLACHEVSKY A.; LITVAN I.; PILLON B. A frontal assessment battery at bedside. **Neurology.** 2000; 1: 55.
- 25 FERENCI P.; LOCKWOOD A.; MULLEN K.; TARTER R.; WEISSENBORN R.; BLEI A. T. "Hepatic Encephalopathy_definition, nomenclature, diagnosis and qualification: final report of the working party at the 11th world congresses of gastroenterology, Vienna 1998." **Hepatology.** 2002; 35: 716-721.
- 26 GONÇALVES P. L., Mortalidade por cirrose hepática e etiologia da cirrose e do carcinoma hepatocelular no Espírito Santo: Participação dos Vírus B e C e do alcoolismo. 2013. 109 f. Tese de Doutorado apresentada ao Programa de pós-graduação em doenças infecciosas do Centro de Ciências da Saúde da **Universidade Federal do Espírito Santo**, ES. 2013.
- 27 GUEDJ E., ALLALI G., GOETZ C., LE BER I., VOLTEAU M., LACOMBLEZL, VERA P., HITZEL A., HANNEQUIN D., DECOUSUS M., THOMAS- ANTERION C., MAGNE C., VERCELLETTO M., BERNARD A. M., DIDIC M., LOTTERIE J.

- A., PUEL M., BRICE A., HABERT M. O., DUBOIS B. Frontal Assessment Battery is a marker of dorsolateral and medial frontal functions: a SPECT study in frontotemporal dementia. **J Neurol Sci.** 2008; 273:84–87.
- 28 GRAVER C. J., HAJEK C. A., BIELIAUSKAS L. A. An investigation of impaired scores on the frontal assessment battery in a VA population. **Appl Neuropsychol.** 2011; 18: 278–283.
 - 29 IAVARONE A., LORE E., DE F.C., MILAN G., MOSCA R., PAPPATA S., GALEONE F., SORRENTINO P., SCOGNAMIGLIO M., POSTIGLIONE A. Dysexecutive performance of healthy oldest old subjects on the Frontal Assessment Battery. **Aging Clin Exp Res.** 2011; 23: 351–356.
 - 30 IHARA H, BERNIOS G E, LONDON M. Group and case study of the dysexecutive syndrome in alcoholism without amnesia. **J Neurol neurosurgpsychiatry.** 2000; 68: 731-737.
 - 31 JENNIFER Y. M.; BAJAJ J. S. Advances in the evaluation and management of minimal hepatic encephalopathy. **Curr Gastroenterl Rep.** 2011; 13: 26-33.
 - 32 KATAYAMA K. Ammonia metabolism and hepatic encephalopathy. **Hepatol Res.** 2004; 30: 73-80.
 - 33 KHUNGAR V.; POORDAD F. Hepatic encephalopathy. **Clin Liver Dis.** 2012; 16: 301-320.
 - 34 KIM T.H., HUH Y., CHOE J.Y., JEONG J.W., PARK J.H., LEE S.B., LEE J.J., JHOO J.H., LEE D.Y., WOO J.I., KIM K.W. Korean version of Frontal Assessment Battery: psychometric properties and normative data. **Dement Geriatr Cogn Disord.** 2010; 29: 363–370
 - 35 YOSHIDA H, TERADA S, SATO S, KISHIMOTO Y, ATA T, OHSHIMA E, HONDA H, ISHIHARA T, KURODA S. Frontal assessment battery and brain perfusion imaging in early dementia. **Dement Geriatr Cogn Disord.** 2009; 27:133–138
 - 36 LEZAK M.D. Neuropsychological assessment. 3rd ed. Oxford: **Oxford University Press**; 1995; 15.
 - 37 LIPTON A M, OHMAN K A, BS; WOMACK K B, HYNAN L S, NINMAN E T, LACRITZ LH. Subscores of the FAB differentiate frontotemporal lobar degeneration from AD. **Neurology.** 2005; 65: 726-731.
 - 38 LIU Q.;DUAN Z. P.;HA D. K.;BENGMARK S.;KURTOVIC J.; RIORDAN S. M. Synbiotic modulation of gut flora: effect on minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis.**Hepatology.** 2004; 39:1441-1449.
 - 39 LOCKWOOD A. H.; EDDY W. H. Y.; WONG W. H. Cerebral ammonia metabolism in patients with severe liver disease and minimal hepatic encephalopathy. **J Cereb Blood Flow Metab,** 1991; 2: 337-341.
 - 40 MALAGUARNERA M.; GARGANTE M. P.; CRISTALDI E.; VACANTE M.; RISINO C.; CAMMALLERI L.; PENNISI G.; RAMPELLO L-Acetyl-L-Carnitine treatment in minimal hepatic encephalopathy. **Dig Dis Sci.** 2008; 53: 3018–3025.
 - 41 MOSCON J. A., Avaliação dos padrões de consumo, cognição global e de funções executivas em usuários de crack em ambulatório especializado de alta demanda. Tese de mestrado apresentada ao Programa de pós-graduação em

ciências fisiológicas do Centro de Ciências da saúde da **Universidade Federal do Espírito Santo**, ES. 2013.

- 42 MING L.; LI L.; CHEN-ZHENG L.; WU-KUI C. Clinical efficacy and safety of lactulose for minimal hepatic encephalopathy: a meta-analysis. **European Journal of Gastroenterology & Hepatology**. 2011; 23: 1250–1257.
- 43 MITTAL V. V.; SHARMAA B. C.; SHARMAB P.; SARINA S. K. A randomized controlled trial comparing lactulose, probiotics, and L-ornithine L-aspartate in treatment of minimal hepatic encephalopathy. **European Journal of Gastroenterology & Hepatology**. 2011; 23: 725-732.
- 44 MORMONE E, GEORGE J, NIETO N. Molecular pathogenesis of hepatic fibrosis and current therapeutic approaches. **Chem Biol Interact**. 2011; 193: 225-231.
- 45 MOORHOUSE P.; GORMAN M.; ROCKWOOD K. Comparison of EXIT-25 and the Frontal Assessment Battery for evaluation of Executive Dysfunction in patients Attending a Memory Clinic. **Dement Geriatr Disord**. 2009; 27: 424-28.
- 46 MOHAMMAD M. K.; ZHOU Z.; CAVE M.; BARVE A.; MCCLAIN C. J. Zinc and Liver Disease. **Nutrition in Clinical Practic**. 2012; 27: 8-20.
- 47 ONG J. P.; AGGARWAL A.; KRIEGER D. Correlation between ammonia levels and the severity of hepatic encephalopathy. **Am J Med**. 2003; 114: 188–193.
- 48 ORTIZ M.; JACAS C.; CÓRDOBA J. Minimal hepatic encephalopathy: diagnosis, clinical significance and recommendations. **Journal of Hepatology**. 2005; 42: 45–53.
- 49 OSHIMA E., TERADA S., SATO S., IKEDA C., NAGAO S., TAKEDA N., HONDA H., YOKOTA O., UCHITOMI Y. Frontal assessment battery and brain perfusion imaging in Alzheimer's disease. **Int Psychogeriatr**. 2012; 24: 994–1001.
- 50 PAPADOPOULOS M. C.; DAVIES D. C.; MOSS R. F.; TIGHE D.; BENNETT E. D. Pathophysiology of septic encephalopathy: a review. **Crit Care Med** 2000; (28): 3019-3024.
- 51 PLAUTH M.; CABRE E.; RIGGIO O. ESPEN Guidelines on enteral nutrition: Liver disease. **Clin Nutr**. 2006; 25: 285–94.
- 52 POH Z.; CHANG E. J. Review article: A current review of the diagnostic and treatment strategies of hepatic encephalopathy. **International Journal of hepatology**. 2012; 2012: 1-10.
- 53 PRAKASH R.; MULLEN D. K. Mechanisms, diagnosis and management of hepatic encephalopathy. **Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology**. 2010; 7: 515-525.
- 54 RAIZEL R.; SANTINI E.; KOPPER A. M.; DOMINGOS DOS REIS FILHO A. Efeitos do consumo de probióticos, prebióticos e simbióticos para o organismo humano. **Revista Ciência & Saúde**. 2011; 4: 66-74.
- 55 ROCKEY D C, CALDWELL S H, GOODMAN Z D, NELSON R C, SMITH A D. Liver Biopsy. **Hepatology**. 2009. 49: 1017 – 1044.
- 56 ROSE C.;BUTTERWORTH R. F.;ZAYED J.;NORMANDIN L.;TODD K.;MICHALAK A.;SPAHR L.;HUET P. M.; POMIER-LAYRARGUES G. Manganese deposition in basal ganglia structures results from both portal-

- systemic anastomosing and liver dysfunction. **Gastroenterology**. 1999; 117: 640–644.
- 57 ROVIRA A.;ALONSO J.;CÓRDOBA J. MR imaging findings in hepatic encephalopathy. **AJNR Am J Neuroradiol**.2008; 9: 1612-1621.
 - 58 SCHUPPAN D, AFDHAL N H. Liver cirrhosis. **Lancet**. 2008; 371: 838-851.
 - 59 SHARMA P. Minimal hepatic encephalopathy. **J Assoc Phycisians India**. 2009; 57: 760-763.
 - 60 SHARMA B. C.; SHARMA P.; AGRAWAL A.; SARIN S. K: Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy: an open-label randomized controlled trial of lactulose versus placebo. **Gastroenterology**. 2009; 137: 885–891.
 - 61 SHARMA P.;KUMAR A.;SINGH S.;TYAGI P.;KUMAR A. inhibitory control test, critical flicker frequency, and psychometric tests in the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy in cirrhosis. **Saudi J. Gastroenterol**. 2013; 19: 40-44.
 - 62 SHAWCROSS D. L.; SHABBIR S. S.; TAYLOR N. J.; HUGHES R.D. Ammonia and the neutrophil in the pathogenesis of hepatic encephalopathy in cirrhosis. **Hepatology**. 2010; 51: 1062-1069.
 - 63 SLACHEVSKY A.; VILLALPANDO J. M., SARAZIN M., HAHN-BARMA V., PILLON B., DUBOIS B. Frontal Assessment Battery and differential diagnosis of Frontotemporal Dementia and Alzheimer Disease. **Arch Neurol**. 2004; 61:1104-1107.
 - 64 TANASESCU R. **Miscellanea on Encephalopathy's – A Second Look**, 2012; 1: 1-22.
 - 65 TAKUMA Y.; NOUSO K.; MAKINOY.; HAYASHI M.; TAKAHASHI H. Clinical trial: oral zinc in hepatic encephalopathy. **Aliment Pharmacol Ther**. 2010; 32: 1080–1090.
 - 66 TORRES D. S.; ABRANTES J.; BRANDÃO-MELLO C.E. Cognitive assessment of patients with minimal hepatic encephalopathy in Brazil. **Metab Brain Dis**. 2013; 28: 473–483.
 - 67 WEIN C.; KOCH H.; POPP B.; OEHLER G.; SCHAUDER P. Minimal hepatic encephalopathy impairs fitness to drive. **Hepatology**. 2004; 39: 739-745.
 - 68 WEISSENBORN K.; ENNEN J. C.; RUCKERT N.; HECKER H. Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy. **J Hepatol**. 2001; 34: 768–773.
 - 69 WEISSENBORN K.; AHL B.; FISCHER-WASELS D.; VAN DEN HOFF J.; HECKER H.; BURCHERT W.; KÖSTLER H. Correlations between magnetic resonance spectroscopy alterations and cerebral ammonia and glucose metabolism in cirrhotic patients with and without hepatic encephalopathy. **Gut**. 2007; 56: 1736–1742.
 - 70 WILLIAMS R. Review article: Bacterial flora and pathogenesis in hepatic encephalopathy. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**. 2007; 25: 17-22.
 - 71 ZAGO-GOMES M. P., Diferenças no desempenho das funções frontais nos subtipos de alcoolismo, de acordo com a Tipologia de Lesch, Tese de doutorado

apresentada ao programa de pós-graduação em Ciências Fisiológicas Centro de Ciências da Saúde da **Universidade Federal do Espírito Santo**, ES. 2008.

- 72 ZHAN T.; STREMMEL W: The diagnosis and treatment of minimal hepatic encephalopathy. **Dtsch Arztebl Int.** 2012; 109: 180–187.
- 73 ZIADA D. H.; SOLIMAN H. H.; YAMANY S. A. E.; HAMISA M. F.; HASAN A.M. Can Lactobacillus acidophilus improve minimal hepatic encephalopathy? A neurometabolite study using magnetic resonance spectroscopy. **Arab Journal of Gastroenterology.** 2013; 14:116–122.

ANEXO I

TRIAGEM DE ENCEFALOPATIA HEPÁTICA MÍNIMA

Data da avaliação: ____ / ____ / ____ () Cirrótico () Controle

1. Identificação

Nome: _____ N° do prontuário: _____

Data de Nascimento: ____/____/____ Idade: _____

Profissão: _____

Sexo: () M () F Cor ou raça: (1) Branca (2) Parda (3) Amarela (4) Preta (5) NR

Estado Civil: (1) Solteiro (2) União estável (3) Separado (4) Viúvo (5) NR

Município: (1) Vitória (2) Viana (3) Vila Velha (4) Cariacica (5) Serra (6) Guarapari (7) Outros (8) NR

Escolaridade (em anos de estudos concluídos): (1) Nenhuma (2) De 1-3 (3) De 4-7 (4) 8-11 (5) 12 a mais (6) NR

Telefone: _____ N° livro de registro: _____

2. Avaliação clínica

Álcool: (1) Sim (2) Não (3) NR Abstinente (1) Sim (2) Não Tempo: _____

HBsAg: (1) Sim (2) Não (3) NR

Anti-HCV: (1) Sim (2) Não (3) NR

CHC: (1) Sim (2) Não (3) NR

Outros: _____

Comorbidades: _____

Encefalopatia (1) Sim (2) Não (3) NR

Ascite: (1) Sim (2) Não (3) NR Volume: _____

Child: (1) A (2) B (3) C

HDA: (1) Sim (2) Não (3) NR

PBE: (1) Sim (2) Não (3) NR Quando? _____

Infecção: (1) Sim (2) Não (3) NR Qual? _____

FAB:

(1) Semelhanças _____

(2) Fluência verbal _____

(3) Sequência motora _____

(4) Instruções conflitantes _____

(5) GO-NO-GO _____

(6) Comportamento _____

ANEXO II

FAB - Bateria de Avaliação Frontal

1) Semelhanças ()

Em que se parecem...

a) Banana e Laranja _____

b) Mesa e Cadeira _____

c) Tulipa, rosa e margarida _____

3 corretas: 3 pontos

2 corretas: 2 pontos

1 correta: 1 ponto

Nenhuma Correta: 0

2) Fluência Verbal ()

Palavras que começam com a letra “s”, não podendo ser nome próprio:

1	2	3	4
5	6	7	8
9	10	11	12
13	14	15	16
17	18	19	20
21	22	23	24
25	26	27	28

3) Sequência Motora ()

Punho, palma, lado (primeiro junto, após sozinho)

6 séries consecutivas corretas sozinho: 3 pontos

Pelo menos 3 séries consecutivas sozinho: 2 pontos

3 séries consecutivas com o examinador: 1 ponto

Não realiza 3 consecutivas mesmo com examinador: 0

4) Instruções Conflitantes ()

Bata duas vezes quando eu bater uma 1-1-1

Bata uma vez quando eu bater duas 2-2-2

1-1-2-1-2-2-2-1-1-2

Nenhum erro: 3 pontos

1 ou 2 erros: 2 pontos

Mais do que 2 erros: 1 ponto

O paciente bate como o examinador por pelo menos 4 vezes consecutivas: 0

5) Go-No-Go ()

Bata uma vez quando eu bater uma 1-1-1

Não bata quando eu bater duas 2-2-2

1-1-2-1-2-2-2-1-1-2

Nenhum erro: 3 pontos

1 ou 2 erros: 2 pontos

Mais do que 2 erros: 1 ponto

O paciente bate com o examinador por pelo menos 4 vezes consecutivas: 0

6) Comportamento ()

Não toque as minhas mãos

(O paciente deve ficar com as mãos no joelho, com palma para cima. Sem nada dizer o examinador coloca suas mãos perto das mãos do paciente, se este toca-las, então o examinador vai dizer: Agora não toque as minhas mãos. A seguir repete a execução)

Se o paciente não tocar as mãos do examinador: 03 pontos

Se o paciente hesitar e perguntar o que deve fazer: 02 pontos

Se o paciente tocar as mãos do examinador sem hesitar: 01 ponto

O paciente toca a mão do examinador, mesmo após receber a instrução para não tocar: 0

ANEXO III**Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

Estas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária no estudo denominado “Triagem de encefalopatia hepática mínima em pacientes portadores de cirrose hepática através da avaliação da função frontal pelo teste Frontal Assesment Battery (FAB)”

Objetivo do estudo

Este trabalho propõe-se a realizar um estudo em pacientes portadores de cirrose hepática atendidos na enfermaria de Gastroenterologia e nos ambulatorios de Fígado e de Álcool do Hospital Cassiano Antônio de Moraes (HUCAM), em que será testado o FAB como método de triagem de encefalopatia hepática mínima nos pacientes portadores de cirrose hepática, correlacionando com os resultados obtidos à aplicação do FAB nos consequentes controles atendidos, pareados segundo a idade, gênero e etiologia da cirrose hepática.

Procedimentos

Você será avaliado inicialmente através de uma consulta médica clínica. Você será informado sobre o trabalho, e se aceitar participar, você será submetido a um (01) teste psicológico para avaliar a sua capacidade frontal: a Bateria de Avaliação Frontal (FAB).

Os responsáveis por este estudo são: Dra. Karina Zamprogno de Souza, CRM 10.001/ES e Dra. Maria da Penha Zago Gomes, CRM 2724/ES.

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre ética em pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa – situado no Centro de Ciências da Saúde da UFES.

Todas as informações obtidas relativas a sua participação neste estudo serão analisadas em conjunto com aquelas obtidas com outros pacientes, resguardando, desta forma, a confidencialidade da sua participação.

Desta forma, acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo: “Triagem de encefalopatia hepática mínima em pacientes portadores de cirrose hepática através da avaliação da função frontal pelo teste Frontal Assesment Battery (FAB)”

Data: ____/____/____

Assinatura do paciente/representante legal

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para participação neste estudo.

Dra Karina Zamprogno de Souza CRM/ES 10.001

Dra Maria da Penha Zago Gomes CRM/ES 2724

Médicos responsáveis pelo estudo

Data: ____/____/____

**CENTRO DE CIÊNCIAS DA
SAÚDE/UFES****PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Triagem de encefalopatia hepática mínima em pacientes portadores de cirrose hepática através da avaliação da função frontal pelo teste Frontal Assesment Battery (FAB)

Pesquisador: Karina Zamprogno de Souza

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 06851112.9.0000.5060

Instituição Proponente: Centro de Ciências da Saúde ((CCS-UFES))

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 157.443

Data da Relatoria: 28/11/2012

Apresentação do Projeto:

A encefalopatia hepática mínima (EHM) representa uma classe da EH em que o exame neurológico padrão apresenta-se normal, entretanto há alterações da atenção, da velocidade de processamento de informação, da habilidade motora e da coordenação, que são detectáveis por testes psicométricos. Como a maioria dos testes neuropsicológicos para avaliar a EHM é extensa, requerendo grande demanda de tempo e várias vezes de difícil interpretação, sendo necessário a avaliação por profissionais da área de neuropsiquiatria. A proposta do projeto é utilizar o Frontal Assesment Battery (FAB) como método psicométrico de triagem de EHM.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

O objetivo deste trabalho é testar o Frontal Assesment Battery (FAB), um método psicométrico objetivo e prático, que pode ser aplicado pelo clínico, durante a consulta ambulatorial, em um intervalo de tempo de cerca de 10 minutos, como o instrumento de detecção de encefalopatia hepática mínima nos portadores de cirrose hepática.

Objetivo Secundário:

Esta avaliação poderá possibilitar o diagnóstico precoce e tratamento da EHM, pois esta

Endereço: Av. Marechal Campos 1468

Bairro: S/N

UF: ES

Telefone: (27)3335-7211

Município: VITORIA

CEP: 29.040-091

E-mail: cep.ufes@hotmail.com ; cep@ccs.ufes.br

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE/UFES



complicação da cirrose hepática está associada a piora da qualidade de vida, a progressão para EH persistente e também a uma redução da sobrevida do indivíduo.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Sem riscos.

Benefícios:

Os pacientes que apresentarem alterações no FAB, serão encaminhados ao ambulatorio de neuropsicologia de um profissional já previamente agendado, para devido diagnóstico de EHM.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Relevante e aplicável: pretende-se validar um instrumento simples e de fácil aplicabilidade, para o diagnóstico de EHM.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequados.

Recomendações:

OK.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

OK.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Os membros do Comitê de Ética do Centro de Ciências da Saúde após deliberação aprovaram o parecer do relator.

VITORIA, 28 de Novembro de 2012

Assinador por:
Adauto Emmerich Oliveira
(Coordenador)